

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-002368

(43)Date of publication of application : 08.01.2004

(51)Int.Cl.

A61K 31/401
A61K 31/4025
A61K 31/4035
A61K 31/4155
A61K 31/422
A61K 31/423
A61K 31/427
A61K 31/437
A61K 31/4439
A61K 31/454
A61K 31/4545
A61K 31/4709
A61K 31/496
A61K 31/497
A61K 31/501
A61K 31/506
A61K 31/517
A61K 31/5377
A61P 3/00
A61P 3/04
A61P 3/06
A61P 3/10
A61P 5/48
A61P 19/02
A61P 19/10
A61P 25/00
A61P 29/00
A61P 31/18
A61P 37/02
A61P 37/06
A61P 43/00
C07D207/16
// C07D207/404
C07D207/416
C07D401/12
C07D401/14
C07D403/12
C07D405/12
C07D409/14
C07D413/12
C07D413/14
C07D417/12
C07D417/14
C07D471/04

(21)Application number : 2003-101362

(71)Applicant : TANABE SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 04.04.2003

(72)Inventor : YASUDA KOUSUKE

MORIMOTO HIROSHI
KAWANAMI SABURO
HIKODA MASAKATSU
MATSUMOTO TAKESHI
ARAKAWA KENJI

(30)Priority

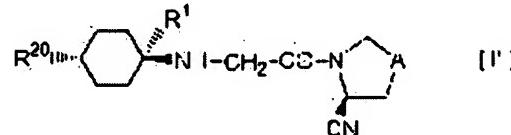
Priority number : 2002102758 Priority date : 04.04.2002 Priority country : JP

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a pharmaceutical composition comprising, as an effective ingredient, a novel aliphatic, nitrogen-containing, five-membered cyclic compound having an excellent DPPIV inhibiting action.

SOLUTION: The pharmaceutical composition comprises, as an effective ingredient, an aliphatic, nitrogen-containing, five-membered cyclic compound represented by general formula [I'] (wherein A is -CH₂- or -S-; B is CH or N; R₁ is H, a lower alkyl group or the like; X is a single bond, -CO-, -Alk-CO-, -COCH₂-, -Alk-O-, -O-CH₂-, -SO₂-, -S-, -COO-, -CON(R₃)-, -Alk-CON(R₃)-, -CON(R₃)CH₂-, -NHCH₂- or the like; R₃ is a hydrogen atom or a lower alkyl group; Alk is a lower alkylene group; R₂ is (1) an optionally substituted cyclic group or (2) a substituted amino group or the like; and when X is -CO-, B is N); or a pharmacologically acceptable salt thereof.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 21.11.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-2368

(P2004-2368A)

(43) 公開日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 31/401
A61K 31/4025
A61K 31/4035
A61K 31/4155
A61K 31/422

F 1

A61K 31/401
A61K 31/4025
A61K 31/4035
A61K 31/4155
A61K 31/422

テーマコード(参考)

4C063
4C065
4C069
4C086

審査請求 未請求 請求項の数 22 O.L. (全 83 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2003-101362(P2003-101362)

(22) 出願日

平成15年4月4日(2003.4.4)

(31) 優先権主張番号

特願2002-102758(P2002-102758)

(32) 優先日

平成14年4月4日(2002.4.4)

(33) 優先権主張国

日本国(JP)

(71) 出願人

000002956
田辺製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(74) 代理人

100115473

弁理士 石津 義則

安田 公助

埼玉県北足立郡吹上町富士見4丁目14番24号

(72) 発明者

森本 啓氏

埼玉県さいたま市大成町4丁目750番地の2モアステージ大宮606号室

(72) 発明者

河南 三郎

埼玉県さいたま市根岸2丁目10番10号

最終頁に続く

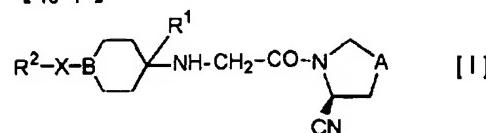
(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 慢れたDPPIV阻害作用を有する新規脂肪族含窒素五員環化合物を有効成分としてなる医薬組成物を提供する。

【解決手段】 下式 [I]

【化1】



〔式中の記号は、以下の意味を有する。〕

A : -CH₂- 又は -S- ,

B : CH 又は N ,

R¹ : H、低級アルキル基など、X : 単結合手、-CO-、-Alk-CO-、-COCH₂-、-Alk-O-、-O-CH₂-、-SO₂-、-S-、-COO-、-CON(R³)-、-Alk-CON(R³)-、-CON(R³)CH₂-、-NHCH₂-など、R³ : 水素原子 又は 低級アルキル基、

Alk : 低級アルキレン基、

10

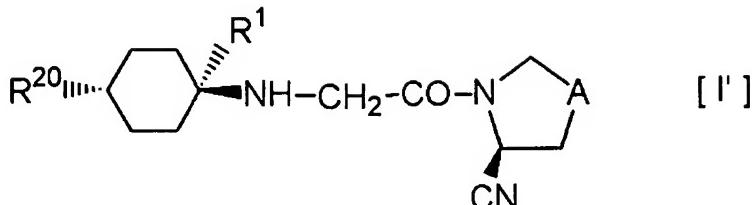
20

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 [I']

【化1】



10

(式中の記号は、以下の意味を有する。

A : -CH₂- 又は -S-R¹ : H、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、又は低級アルコキシ低級アルキル基、R²⁰ : 置換されてもよい環式基であって該環式基部分が単環又は二環式複素環基である基。)

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項2】

R²⁰ が、以下のA群置換基から選択される同一又は異なる1～3個の置換基を有してもよい環式基であって該環式基部分が単環又は二環式複素環基である、請求項1記載の医薬組成物。

A群置換基：

八口ケン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、オキソ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級シクロアルカノイル基、八口低級アルキル基、八口低級アルキルカルボニル基、含窒素单環式5～6員脂肪族複素環基置換カルボニル基、含窒素单環式6員芳香族複素環基、单環式アリール基、单環式アリール基置換アリール低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルキルチオ基およびアミノスルホニル基。

30

【請求項3】

R²⁰ が、置換されてもよい環式基であって該環式基部分が以下の(i)及び(ii)から選択される基である、請求項1項記載の医薬組成物。

(i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む单環式複素環基、および

(ii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み、5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基。

【請求項4】

R²⁰ が、同一又は異なる1～3個の置換基を有してもよい環式基であって、該環式基部分が、

40

ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、ハーヒドロアセビニル基、ハーヒドロチアセビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインダリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリ

50

ジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一又は全部が飽和している環式基から選択される基である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項5】

R^{20} が、置換基を有していてもよい環式基であって、該環式基部分が、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ビペリジル基、ビペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ビリジル基、ビリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、イソインドリニル基、インドリニル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、ベンゾキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、イソインドリル基、インドリル基、およびこれらの一又は全部が飽和している環式基から選択される基である、請求項1記載の医薬組成物。

10

【請求項6】

R^{20} が、置換基を有していてもよい環式基であって、該環式基部分が、ビペリジル基、ビペラジニル基、モルホリニル基、インドリニル基、イソインドリニル基及びチアゾロピリジル基から選択される基である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項7】

R^{20} が下記A'群置換基から選択される同一又は異なる1~3個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基部分が、ビペリジル基、ビペラジニル基、モルホリニル基、インドリニル基、イソインドリニル基及びチアゾロピリジル基から選択される基である、請求項1記載の医薬組成物。

20

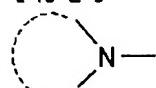
A'群置換基：

オキソ基、低級アルカノイル基、低級シクロアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基および含窒素脂肪族複素環式基置換カルボニル基。

【請求項8】

R^{20} が式

【化2】



30

で表される置換されてもよい单環もしくは二環式含窒素複素環基である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項9】

Aが $-CH_2-$ であり、 R^1 が水素原子又は低級アルキル基である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項10】

Aが $-CH_2-$ であり、 R^1 が水素原子又は低級アルキル基である、請求項2記載の医薬組成物。

40

【請求項11】

Aが $-CH_2-$ であり、 R^1 が水素原子又は低級アルキル基である、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項12】

Aが $-CH_2-$ であり、 R^1 が水素原子又は低級アルキル基である、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項13】

Aが $-CH_2-$ であり、 R^1 が水素原子又は低級アルキル基である、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項14】

50

Aが-CH₂-であり、R¹が水素原子又は低級アルキル基である、請求項6記載の医薬組成物。

【請求項15】

Aが-CH₂-であり、R¹が水素原子又は低級アルキル基である、請求項7記載の医薬組成物。

【請求項16】

Aが-CH₂-であり、R¹が水素原子又は低級アルキル基である、請求項8記載の医薬組成物。

【請求項17】

Aが-S-であり、R¹が水素原子又は低級アルキル基である、請求項1記載の医薬組成物。 10

【請求項18】

以下よりなる群から選択される化合物又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物：

(8) -2-シアノ-1-[七-4-(4-アセチル-1-ビペラジニル)-1-メチル-ト-1-シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(8) -2-シアノ-1-[トランス-4-(1,3-ジオキソ-2-イソインドリニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン；

(8) -2-シアノ-1-(トランス-4-モルホリノシクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン；および 20

(8) -2-シアノ-1-[トランス-4-(チアゾロ[5,4-b]ヒリジン-2-イル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン。

【請求項19】

ジペフチジルペフチダーセIVを阻害するため使用されるものである、請求項1～18のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項20】

ジペフチジルペフチダーセIV活性の阻害により病態の改善が見込まれる疾患の予防剤又は治療剤である、請求項1～18のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項21】

糖尿病の予防剤又は治療剤である、請求項1～18のいずれか1項記載の医薬組成物。 30

【請求項22】

2型糖尿病の予防剤又は治療剤である、請求項1～18のいずれか1項記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

ジペフチジルペフチダーセIV(DPP IV)は、ポリペフチド鎖のN末端からXαα-PトO又はXαα-A|α(Xααはいかなるアミノ酸であってもよい)のジペフチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。 40

【0003】

DPP IV(CD26とも称される)の生体内での役割、疾患との関係について、種々の報告がある。

(Holstら、Diabetes、第47巻、第1668-1670頁、1998年；Augustynsら、Current Medicinal Chemistry、第6巻、第311-327頁、1999年；

Meesterら、Immunol. Today、第20巻、第367-375頁、1999年；

20

30

40

50

Fleickerら、Immunol. Today、第15巻、第180-184頁、
1994年)

GLP-1(グルカゴン様ペプチド1)は、主にグルコース依存的にインスリン分泌を増幅する働きを有するペプチドホルモンであり、主として小腸下部から食後に分泌され脳で作用する。また、GLP-1が摂食抑制作用を有することを示唆する報告もある。DPPIVは、このGLP-1を加水分解し、不活性化するとともに、GLP-1のアンタゴニストとして作用するペプチドを生じさせる。

DPPIVの酵素活性を阻害する物質は、その阻害作用を介して内在性GLP-1の作用を高めることにより、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答を高め、損なわれた耐糖能(impaired glucose tolerance)を改善する。

10

【0004】

このため、DPPIV阻害薬は、糖尿病(特に2型糖尿病)等の予防・治療に有用であると考えられている。また、損なわれた耐糖能によって誘発もしくは増悪されるその他の疾患〔過血糖(例えば、食後の過血糖)、高インスリン血症、糖尿病合併症(例えば、腎障害、神經障害)、脂質代謝異常、肥満等〕の予防・治療における効果が期待されている。さらに、GLP-1の摂食抑制作用を増強することにより改善が見込まれる疾患(過食、肥満等)の予防・治療における効果も期待される。

【0005】

また、T細胞表面などに存在するDPPIV(CD26)は、免疫系細胞においてはT細胞の活性化にともなって発現が誘導され、T細胞の活性化と増殖に重要な役割をはたしている。このDPPIV(CD26)を抗体や阻害物質によってブロックするとT細胞の活性化が抑制されることが知られている。また、コラーケン代謝異常や免疫異常疾患において本酵素と病態との関連性に興味がもたれている。たとえば、リウマチ患者においては末梢血T細胞のDPPIV(CD26)陽性率が上昇しており、腎炎患者尿中には高いDPPIV活性が検出されている。さらに、DPPIV(CD26)は、HIVのリンパ細胞への進入にも重要な役割を担うと考えられている。

20

【0006】

このため、DPPIV(CD26)を阻害する物質は、自己免疫疾患(例えば、関節炎、慢性関節リウマチ)、骨粗症、後天性免疫不全症候群(AIDS)、移植臓器・組織の拒絶反応などに対しても予防または治療効果が期待されている。

30

【0007】

一方、DPPIV阻害作用を有する化合物として、国際公開特許WO98/19998及びWO00/34241には、DPPIV阻害作用を有する2-シアノピロリジン誘導体が記載されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、優れたDPPIV阻害作用を有する新規脂肪族含窒素五員環化合物を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】

課題を解決するために本発明者等は、鋭意研究の結果、DPPIV阻害作用を有する新規な含窒素五員環化合物を見出し、これを有効成分としてなる医薬組成物を創製して本発明を完成した。

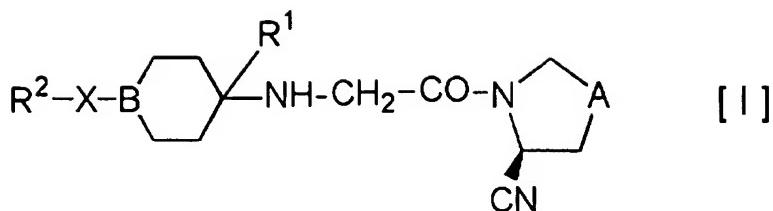
40

【0010】

すなわち、本発明は、一般式【I】

【0011】

【化8】



【0012】

〔式中の記号は、以下の意味を有する。〕

A : -CH₂- 又は -S- ,

10

B : CH 又は N 、

R¹ : H、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、又は低級アルコキシ低級アルキル基、

X : 単結合手、-CO-、-Alk-CO-、-COCH₂-、

-Alk-O-、-O-CH₂-、-SO₂-、-S-、-COO-、

-CON(R³)-、-Alk-CON(R³)-、

-CON(R³)CH₂-、-Alk-CON(R³)CH₂-、

-COCH₂N(R³)-、-SO₂N(R³)-又は-NHCH₂-、

(上記Xの各定義において右端に記載した結合手はBとの結合手を表す)

R³ : 水素原子又は低級アルキル基、

20

Alk : 低級アルキレン基、

R² : 以下の(1)、(2)および(3)から選択される基:

(1) 置換されてもよい環式基であって該環式基部分が(i) 単環もしくは二環式炭化水素基 又は (ii) 单環もしくは二環式複素環基 である基;

(2) 置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される同一又は異なる1~2個の置換基で置換されたアミノ基; 及び

(3) 低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、フェノキシ基、フェノキシ置換低級アルキル基又はフェニル低級アルケニル基。

但し、Xが単結合手のときR²は上記(1)及び(2)から選択される基である。

30

また、Xが-CO-のとき、BはNである。]

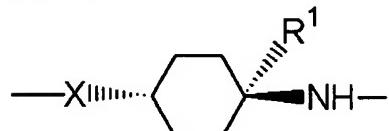
示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物に関する。

【0013】

特に、BがCHであり、下記部分構造

【0014】

【化4】



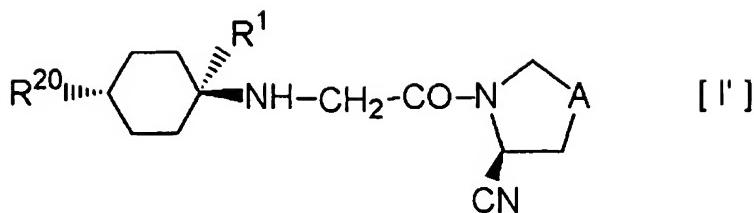
40

【0015】

を有し、かつ、Xが単結合手であり、R²が置換されてもよい環式基であって該環式基部分が单環又は二環式複素環基である化合物、すなわち、一般式[I']

【0016】

【化5】



【0017】

(式中、AおよびR¹は、前記と同一の意味を有し、R²⁰は、置換されてもよい環式基であって該環式基部分が単環又は二環式複素環基である基を表す。) 10

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物に関する。

【0018】

本発明の有効成分である化合物【I】には、不育炭素に基づく光学異性体が存在しうるが、本発明の有効成分である化合物はこれらの光学異性体のいずれをも含み、また、その混合物をも含むものである。また、環式基の基準平面に対する置換基の相対位置に基づく異性体(シス体又はトランス体)が存在する場合があるが、本発明の有効成分である化合物はこれらの異性体のいずれをも含み、またそれらの混合物も含む。

【0019】

本発明において、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基としては、炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数1～4のものが挙げられる。また、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基としては、炭素数2～7、とりわけ炭素数2～5の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。低級シクロアルキル基、低級シクロアルケニル基としては、炭素数3～8、とりわけ炭素数3～6のものが挙げられる。低級アルキレン基としては、炭素数1～8、とりわけ炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。低級アルケニル基、低級アルケニレン基としては、炭素数2～7、とりわけ炭素数2～5のものが挙げられる。さらに、ハロケン原子としては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素が挙げられる。

20

30

【0020】

【発明の実施の形態】

本発明の有効成分である化合物【I】において、R¹で表される「水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基」の具体例としては、例えば、水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基およびメトキシメチル基などが挙げられる。このうち、水素原子または低級アルキル基(メチル基など)が好ましい。

【0021】

本発明の有効成分である化合物【I】において、R²で表される「置換されてもよい環式基」の環式基部分としては、

(i) 单環もしくは二環式炭化水素基 及び

40

(ii) 单環もしくは二環式複素環基 が挙げられる。

【0022】

かかる单環もしくは二環式炭化水素基としては、

一部又は全部が飽和してもよい、炭素数3～15のものが挙げられる。

【0023】

单環式炭化水素基としては、炭素数3～7のものが好ましく、具体的には、フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

【0024】

二環式炭化水素基としては、炭素数9～11のものが好ましく、具体的には、インダニル

50

基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

【0025】

単環もしくは二環式複素環基としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含み、その一部又は全部が飽和してもよい、単環式もしくは二環式の複素環基が挙げられる。

【0026】

単環式複素環基としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5～7員環からなる複素環基が挙げられ、具体的には、ヒロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリタジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。
10

【0027】

二環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5～7員環が2個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インデソリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。
20

【0028】

これら環式基（単環もしくは二環式炭化水素基または単環もしくは二環式複素環基）のうち、

「(i) 炭素数3～7の単環式炭化水素基、

(ii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む単環式複素環基（好ましくは単環式5～6員脂肪族複素環基）、または

(iii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み、5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基」が好ましく、

かかる基の具体例としては、

「フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリタジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、バーヒドロアセビニル基、バーヒドロチアセビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インデソリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、インドリニル基、インデソリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、50

基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一又は全部が飽和している環式基」が挙げられる。

【0029】

このうち、「(i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む単環式複素環基(好ましくは单環式5～6員脂肪族複素環基)、または(ii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み、5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基」がより好ましい。

このうち、より好ましい具体例としては、

「フェニル基、シクロヘキシル基、シクロプロピル基、ビロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ビペリジル基、ビペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ビリジル基、ビリミジニル基、ビラジニル基、ビリダジニル基、イソインドリニル基、インドリニル基、チアゾロピリジル基、ビロロピリジル基、ジヒドロビロロピリジル基、ベンゾキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、イソインドリル基、インドリル基、およびこれらの一又は全部が飽和している環式基」が挙げられる。

10

【0030】

さらに好ましい具体例としては、

「ビペリジル基(1-ビペリジル基等)、ビペラジニル基(1-ビペラジニル基等)、モルホリニル基(4-モルホリニル基等)、インドリニル基(1-インドリニル基等)、イソインドリニル基(2-イソインドリニル基等)及びチアゾロピリジル基(チアゾロ[5,4-*b*]ビリジン-2-イル基等)等」が挙げられる。

20

【0031】

また、このうちとりわけ好ましい具体例としては、

「1-ビペリジル基、1-ビペラジニル基、4-モルホリニル基、1-インドリニル基、2-イソインドリニル基及びチアゾロ[5,4-*b*]ビリジン-2-イル基等」が挙げられる。

【0032】

R^2 で表される「置換されてもよい環式基(单環もしくは二環式炭化水素基または单環もしくは二環式複素環基)」は、非置換のものであってもよいが、同一又は異なる1～3個の置換基を有してもよい。該環式基における置換基は特に限定されないが、具体的には、例えば、下記「A群置換基」から選択される置換基が挙げられ、そのうち「A'群置換基」がとりわけ好ましい。

30

【0033】

本発明の有効成分である化合物[I]において、 R^2 で表される「置換又は非置換低級アルキル基から選択される1～2個の置換基で置換されたアミノ基」における置換基は特に限定されないが、より具体的には、例えば

「シアノ基、低級アルコキシ基(メトキシ基等)、单環式アリール基(フェニル基等)、含窒素单環式6員芳香族複素環基(ビリジル基等)等」から選択される基で置換された低級アルキル基などが挙げられる。

40

【0034】

-----A群置換基：-----

A群置換基としては、以下のものが挙げられる：

八ロケン原子(C1、F、Bト等)、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、オキソ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキカルボニル基、低級アルコキカルボニルアミノ基、低級シクロアルカノイル基、八ロ低級アルキルカルボニル基、含窒素单環式5～6員脂肪族複素環基置換カルボニル基、含窒素单環式6員芳香族複素環基、单環式アリール基、单環式アリール基置換アリール低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルキルチオ基およびアミノスルホニル基等

〔「含窒素单環式5～6員脂肪族複素環基置換カルボニル基」における「含窒素单環式5

50

～6員脂肪族複素環基」としては、具体的には、「ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基等」が挙げられる。

また「含窒素单環式6員芳香族複素環基」としては、具体的には、「ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリタジニル基、ピラニル基等」が挙げられる。

「单環式アリール基」、「单環式アリール基置換アリール低級アルキルカルボニルアミノ基」、における「单環式アリール基」部分としては、具体的にはフェニル基等が挙げられる。】。

【0035】

-----A'群置換基(とりわけ好ましいA群置換基)-----

より好ましいA群置換基として、以下のものが挙げられる：

10

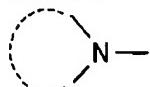
オキソ基、低級アルカノイル基、低級シクロアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基および含窒素单環式5～6員脂肪族複素環基置換カルボニル基(ピロリジニル基、ピペリジニル基等)。

【0036】

本発明の有効成分である化合物【I】のうちBがCHである化合物において、Xが単結合手のときのR²としては、式

【0037】

【化6】



20

【0038】

で表される(1)置換されてもよい单環もしくは二環式含窒素複素環基、又は(2)置換又は非置換低級アルキル基から選択される1～2個の置換基で置換されたアミノ基が好適な例として挙げられる。

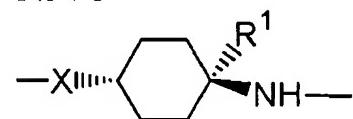
【0039】

本発明の有効成分である化合物【I】のうちBがCHである化合物において、【I】の構造中のシクロヘキシル環を基準平面とする2種類のシス-トランス異性体のうち、トランス型の異性体化合物は、より高いDPP IV阻害活性を得られる点でより好ましい。すなわち、本発明の目的化合物【I】のうちBがCHである化合物においては、下記部分構造

30

【0040】

【化7】



【0041】

を有する化合物又はその葉理的に許容しうる塩が好ましい。

【0042】

本発明の有効成分である化合物の一つの化合物群として、化合物【I】のうち、Xが、単結合手、-Alk-CO-、-COCH₂-、
-Alk-O-、-O-CH₂-、-SO₂-、-S-、-COO-、
-CON(R³)-、-Alk-CON(R³)-、
-CON(R³)CH₂-、-Alk-CON(R³)CH₂-、
-COCH₂N(R³)-、-SO₂N(R³)-又は-NHCH₂-であり、
R²が(1)置換されてもよい環式基であって該環式基部分が(i)单環もしくは二環式炭化水素基又は(ii)单環もしくは二環式複素環基である基：
または

40

(2)置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基である化合物群が挙げられる(化合物群1、化合物I-e)。

50

【0043】

また、別の化合物群として、化合物【I】又は前記化合物群1のうち、R²が、

(1) A群置換基から選択される同一又は異なる1～3個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環もしくは二環式炭化水素基又は(ii)単環もしくは二環式複素環基である基：

(2)「シアノ基、低級アルコキシ基、フェニル基および含窒素单環式6員芳香族複素環基から選択される基で置換されてもよい低級アルキル基」から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基：及び

(3)低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、フェノキシ基、フェノキシ置換低級アルキル基又はフェニル低級アルケニル基：

10

から選択される基である化合物群が挙げられる(化合物群2)。

【0044】

また別の化合物群として、化合物【I】あるいは前記化合物群1又は2のうち、R²が、置換されてもよい環式基であって該環式基部分が、

(i)炭素数3～7の単環式炭化水素基、

(ii)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む单環式複素環基、および

(iii)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み、5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基。

20

から選択される基である化合物群が挙げられる(化合物群3)。

【0045】

また、より好ましい別の化合物群として、化合物【I】あるいは前記化合物群1、2又は3のうち、

R²がA'群置換基から選択される同一又は異なる1～3個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基が、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、インドリニル基、イソインドリニル基及びチアゾロピリジル基から選択される基である化合物群が挙げられる(化合物群4)。

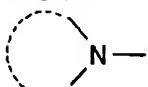
【0046】

また、別的好ましい化合物群として、化合物【I】あるいは前記化合物群1、2、3又は4のうち、BがCHであり、Xが単結合手であり、R²が式

30

【0047】

【化8】



【0048】

で表される(1)置換されてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は(2)置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される1～2個の置換基で置換されたアミノ基である化合物群が挙げられる(化合物群5)。

40

【0049】

また、化合物【I】あるいは前記化合物群1、2、3、4又は5のうち、より好ましい化合物群として：

BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが-CH₂-である化合物群；

BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが-CH₂-であり、R¹が水素原子又は低級アルキル基である化合物群；

BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが-S-である化合物群；

BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが-S-であり、R¹が水素原子又は低級アルキル基である化合物群；

などが挙げられる。

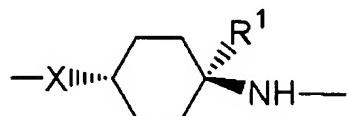
50

【0050】

さらにまた、前記の各化合物群において、より好ましい化合物群として、
BがCHであり、下記部分構造

【0051】

【化9】



【0052】

10

を有する化合物の群が挙げられる。

【0053】

また、好ましい具体的な化合物として、以下のようないくつかの化合物が挙げられる。

(S)-2-シアノ-1-[七-4-(4-アセチル-1-ビペラジニル)-1-メチル-ト-1-シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン：

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(1,3-ジオキソ-2-イソインドリニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン：

(S)-2-シアノ-1-(トランス-4-モルホリノシクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン：および

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(チアソロ[5,4-6]ヒリジン-2-イル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン等。

20

【0054】

30

本発明の有効成分である化合物[I]（特に化合物[I']）又はその薬理的に許容しうる塩は、DPPIVの酵素活性に対して優れた阻害作用を有する。特に、ヒトDPPIVに対して優れた阻害作用を有する。また、種々のセリンプロテアーゼ（例えば、プラスミン、トロンビン、プロリルエンドペチダーゼ、トリプシン、ジペチジルペチダーゼIIなど）の中でDPPIV（すなわち、IV型のジペチジルペチダーゼ）に対して高い選択性を示す。また、本発明の有効成分である化合物[I]（特に化合物[I']）又はその薬理的に許容しうる塩は、そのDPPIV阻害作用を介して、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答を改善する。

【0055】

従って、本発明の有効成分である化合物[I]（特に化合物[I']）又はその薬理的に許容しうる塩は、DPPIVに関連する疾患（DPPIVにより介在される疾患）、すなわち、DPPIVの酵素活性を阻害することにより病態の改善が見込まれる疾患の予防又は治療薬として有用である。

【0056】

40

かかる疾患としては、例えば、糖尿病（例えば、1型糖尿病、2型糖尿病等）、過血糖（例えば、食後の過血糖等）、高インスリン血症、糖尿病合併症（例えば、腎障害、神經障害等）、肥満、過食、脂質代謝異常（例えば、高トリグリセリド血症等の高脂血症等）、自己免疫疾患（例えば、関節炎、慢性関節リウマチ等）、骨粗症、先天性免疫不全症候群（AIDS）、移植臓器・組織の拒絶反応等が挙げられる。本発明の有効成分である化合物[I]（特に化合物[I']）又はその薬理的に許容しうる塩は、とりわけ、糖尿病（特に2型糖尿病）の予防又は治療薬として有用である。

【0057】

また本発明の有効成分である化合物は、毒性も低く、医薬化合物として使用する場合、高い安全性を有する。また、薬物動態的にも優れた特性〔バイオアベイラビリティー、インヒトロの代謝安定性（ヒト肝臓ホモジネート中の安定性）、P450阻害作用、蛋白質との結合性など〕を示す。

【0058】

本発明の有効成分である化合物のDPPIV阻害作用およびそれに基づく薬効（抗血糖効

50

果、グルコース負荷に対するインスリン分泌応答改善効果など)は、既知方法もしくはこれらと同等の方法 (WO 98/19998; WO 00/34241; Holstら、Diabetes、第47巻、第1663-1670頁、1998年; Augustynsら、Current Medicinal Chemistry、第6巻、第311-327頁、1999年; Meesterら、Immunol. Today、第20巻、第367-375頁、1999年; Fleicherら、Immunol. Today、第15巻、第180-184頁、1994年; Pedersonら、Diabetes、第47巻、第1258-1258頁、1998年)により確認できる。

【0059】

本発明の有効成分である化合物 [I] は、遊離の形でも、薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができます。化合物 [I] の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シユウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシリ酸塩又はマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩)が挙げられる。

10

【0060】

本発明の有効成分である化合物 [I] 又はその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物或いは水和物等をいずれも含むものである。

20

【0061】

本発明の有効成分である化合物 [I] 又はその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、錠剤、粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。例えば、本発明の有効成分である化合物を、一般的な医薬において許容される結合剤、崩壊剤、增量剤、充填剤、滑沢剤などの賦活剤あるいは希釈剤とともに用い、通常の方法により、製剤化して用いることができる。

【0062】

本発明の有効成分である化合物 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年令、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当たり約0.01~300mg/kg、とりわけ約0.1~30mg/kg程度とするのが好ましい。

30

【0063】

本発明の有効成分である化合物 [I] は、下記 [A法] ~ [D法] により製造することができますが、これらに限定されるものではない。

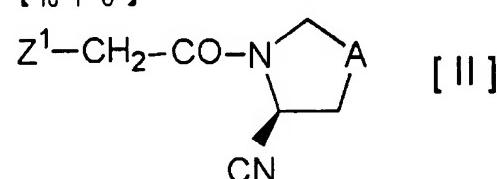
【0064】

[A法]

本発明の有効成分である化合物 [I] は、一般式 [II]]

【0065】

【化10】



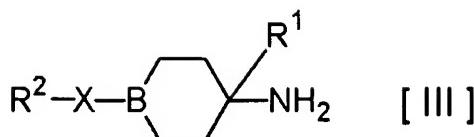
40

【0066】

(式中、Z¹ は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物と、一般式 [III]

【0067】

【化11】



【0068】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することができます。

【0069】

10

化合物【III】の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸又はアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩が使用できる。

【0070】

区¹の反応性残基としては、八ロケン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基等の慣用の反応性残基を好適に用いることができるが、とりわけ八ロケン原子が好ましい。

【0071】

化合物【I】と化合物【III】又はその塩との反応は、脱酸剤(例えば、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソアロヒルエチルアミンなどの有機塩基等)の存在下又は非存在下、適当な溶媒(例えば、アセトニトリル、メタノール、エタノール等)中又は無溶媒で、0~120℃、とりわけ室温~80℃で実施することができる。

20

【0072】

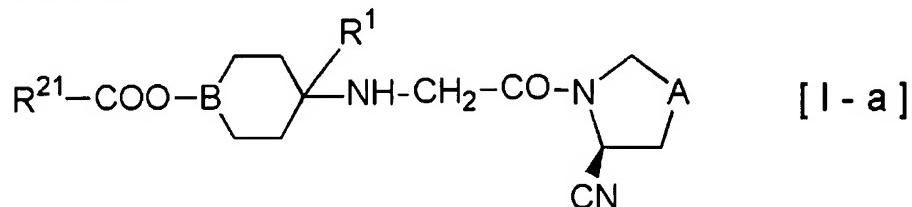
〔B法〕

また、本発明の目的有効成分である化合物【I】のうち、R²が置換されてもよい单環もしくは二環式含窒素複素環基であり、Xが-COO-である

一般式【I-a】

【0073】

【化12】



30

【0074】

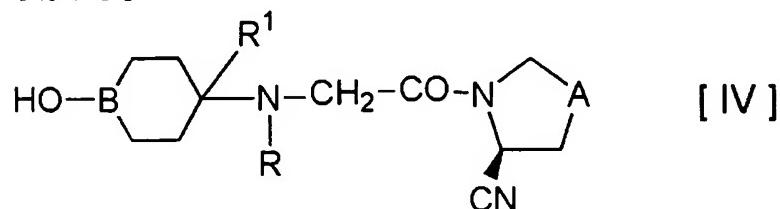
(式中、R²¹は置換されてもよい单環もしくは二環式含窒素複素環基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、一般式【IV】

40

【0075】

【化13】



【0076】

50

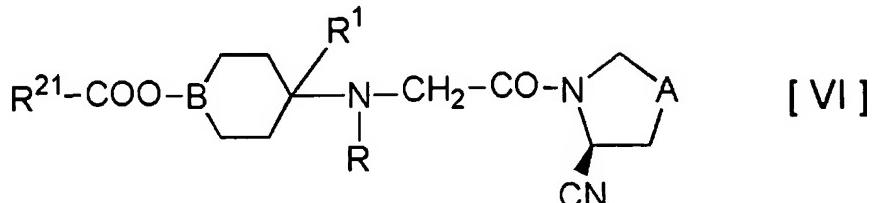
(式中、Rはアミノ基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物又はその塩を、ホスゲン類またはその等価体と反応させた後、さらに一般式[V]



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)
で示される化合物と反応させて、一般式[VI]

【0077】

【化14】



【0078】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)
で示される化合物又はその塩を得、さらに生成物のアミノ基保護基(R)を除去して製造することができる。

【0079】

化合物[IV]をホスゲン類またはその等価体と反応させた後、さらに式[V]で示される化合物との反応は、ホスゲン類又はその等価体(例えば、トリホスゲン、ジホスゲン、カルボニルジイミダゾール等)と脱酸剤(例えば、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基等)の存在下、適当な溶媒(例えば、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム等)中又は無溶媒で、-78~110°C、とりわけ0°Cから室温で実施することができる。

【0080】

引き続き行われる化合物[VI]のアミノ基保護基(R)の除去は、常法により実施できるが、例えば、適当な溶媒(例えば、メタノール、エタノール、ジオキサン、塩化メチレン等)中又は無溶媒で、酸(例えば、塩酸、硫酸などの無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸等)による処理、塩基(例えば、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基等)による処理又は接触還元(例えば、水素雰囲気下中で、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素等を用いて実施する)により、-78~80°C、とりわけ0°C~室温で実施することができる。

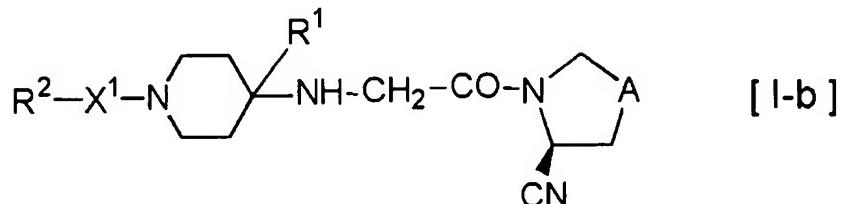
【0081】

【C法】

化合物[I]のうち、BがNであり、Xが-CO-、-AIk-CO-又は-SO₂-である一般式[I-b]

【0082】

【化15】



【0083】

(式中、X¹は-CO-、-AIk-CO-又は-SO₂-を表し、他の記号は前記と同

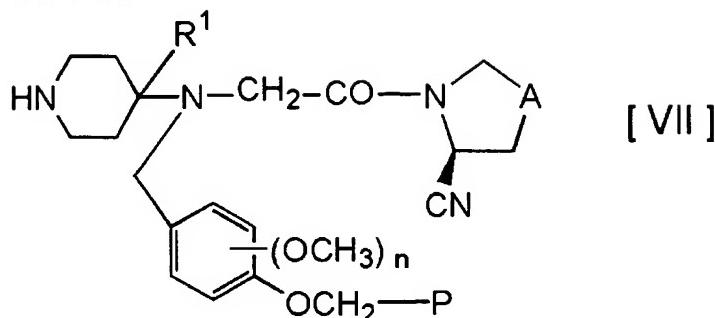
50

一意味を有する。)

で示される化合物は、一般式 [VII]

【0084】

【化16】



【0085】

(式中、nは0、1、2又は3、Pは樹脂残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物と、一般式 [VIII]

R²-V¹ [VIII]

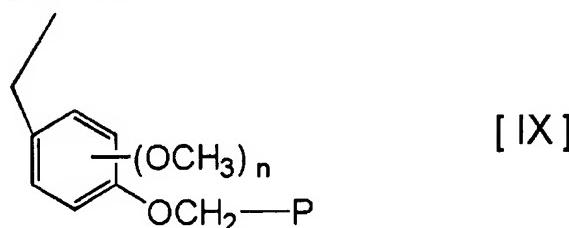
(式中、V¹は-COOH、-Alk-COOH又はクロロスルホニル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩とを反応させ、次いで反応生成物から

一般式 [IX]

【0086】

【化17】



30

【0087】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより、製造できる。

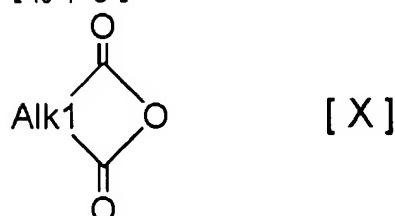
【0088】

あるいはまた、化合物 [I-b]において、X¹が-CO-であり、R²がカルボキシ低級アルキレン基である化合物は、一般式 [VIII] 又はその塩に代えて、一般式 [X]

【0089】

【化18】

40



【0090】

(但し、Alk1は低級アルキレン基を表す。)

で示される化合物を用いて化合物 [VII]との反応を行い、次いで反応生成物から、一

50

般式 [IX] で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより製造できる。

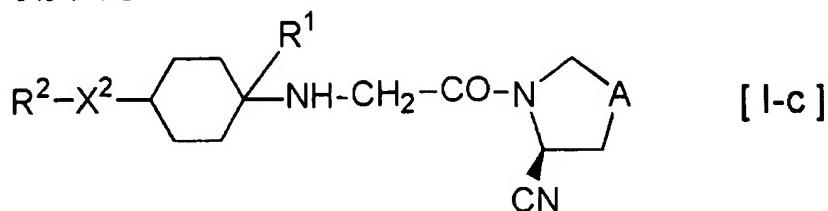
【0091】

【D法】

また、化合物 [I] のうち、B が CH であり、X が $-CON(R^3)-$ 、
 $-Alk-CON(R^3)-$ 又は $-SO_2N(R^3)-$ である一般式 [I-c]

【0092】

【化19】

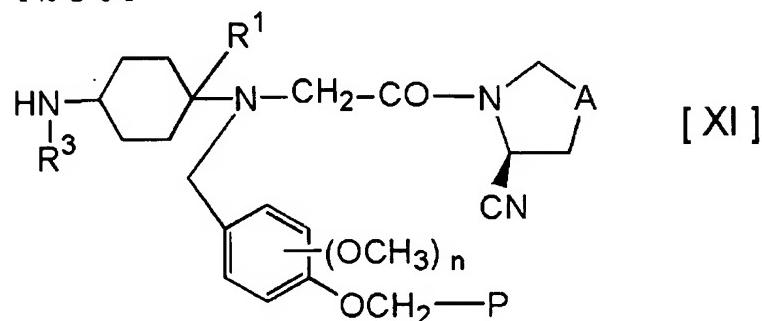


【0093】

〔式中、 X^2 は $-CON(R^3)-$ 、 $-Alk-CON(R^3)-$ 又は
 $-SO_2N(R^3)-$ を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕
 で示される化合物は、一般式 [XI]

【0094】

【化20】



30

【0095】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)
 で示される化合物又、一般式 [XII]

R^2-V^2 [XII]

(各式中、 V^2 は、 $-COOH$ 、 $-Alk-COOH$ 又はクロロスルホニル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩を反応させ、次いで反応生成物から上記一般式 [IX] で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより、製造することができる。

【0096】

あるいは、化合物 [I-c] において X^2 が $-CON(R^3)-$ であり、 R^2 がカルボキシ低級アルキル基である化合物は、化合物 [XII] 又はその塩に代えて化合物 [X] を用いて化合物 [XI] との反応を行い、次いで反応生成物から、一般式 [IX] で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより製造できる。

40

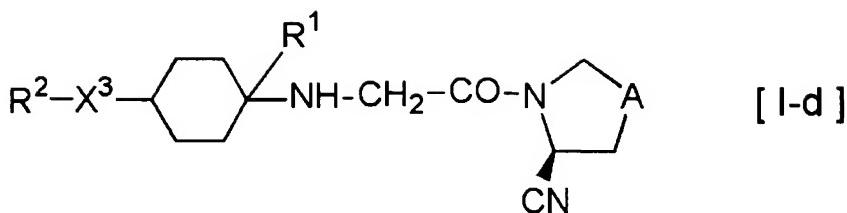
【0097】

また、化合物 [I] のうち、B が CH であり、X が
 $-CON(R^3)CH_2-$ 又は $-Alk-CON(R^3)CH_2-$ である一般式 [I-d]

】

【0098】

【化21】



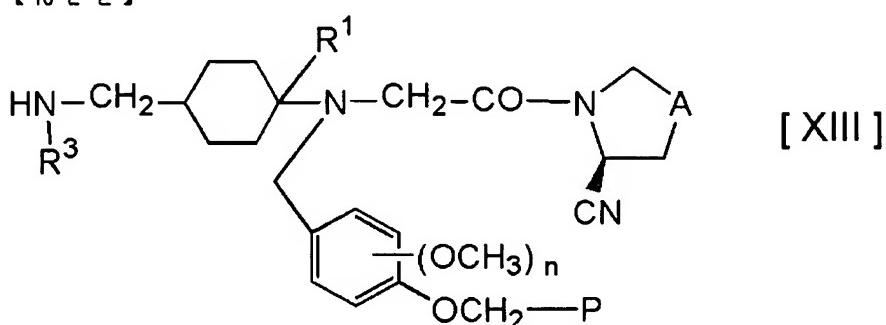
【0099】

(式中、 X^3 は $-CON(R^3)CH_2$ - 又は $-Alk-CON(R^3)CH_2$ - を表し
、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、一般式 [XIII]

【0100】

【化22】



10

20

【0101】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物と、前記一般式 [XIII] で示される化合物又はその塩を反応させ、次いで反応生成物から前記一般式 [IX] で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより、製造することができます。

【0102】

あるいは、化合物 [I-d] において、 X^3 が $-CON(R^3)CH_2$ - であり、 R^2 がカルボキシ低級アルキル基である化合物は、化合物 [XII] 又はその塩に代えて化合物 [X] を用いて化合物 [XIII] との反応を行い、次いで反応生成物から、一般式 [IX] で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより製造できる。

30

【0103】

【C法およびD法における反応】

C法における反応 [化合物 [VII] と、化合物 [VIII] 又はその塩 (又は化合物 [X]) との反応] およびD法における反応 [化合物 [XI] 又は [XIII] と、化合物 [XII] 又はそれらの塩 (又は化合物 [X]) との反応] は、必要に応じ縮合剤 [例えば、O-ペニソトリアゾール-1-イル-N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、DCC (ジシクロヘキシリカルボジイミド)、EDC (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド) 等] 及び/又は脱酸剤 (例えば、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ビリジンなどの有機塩基等) の存在下、適当な溶媒 (例えば、塩化メチレン、N-メチルモルホリン、ジメチルホルムアミド等) 中又は無溶媒で、C法における反応は 0~120°C、とりわけ 20~50°C で、D法における反応は 0~50°C、とりわけ 0~30°C で行い (反応を促進させるために、塩基 (炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ビリジン等) や、1-ヒドロキシベンソトリアゾールなどの添加剤を上記縮合剤に添加することもできる)、更に、リンカー及び樹脂残基部分を常法により除去し、必要に応じ、例えば抽出、分配、再沈殿、結晶化、再結晶、各種クロマトグラフィー、高速クロマトグラフィー等によって精製することにより実施できる。

40

50

【0104】

リンカーとしては、一般式 [IX] で示されるものから樹脂残基 (P) 部分を除いた基が挙げられる。

【0105】

P で示される樹脂残基としては、通常の固相合成で用いられる樹脂が使用でき、例えば、メリフィールドレジン (4-クロロメチルポリスチレンレジンなど)、ワングレジン (4-ペンジロキシベンジルアルコールレジンなど)、ヒドロキシメチルポリスチレンレジン (4-ヒドロキシメチルポリスチレンレジンなど)などの樹脂残基が挙げられる。樹脂の種類は、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、目的化合物の種類に応じて、適宜選択することができるが、一般的には、粒子径は 70 ~ 200 μm であることが好ましく、ローディング容量は、0.1 ~ 2 mmol/g であることが好ましい。10

【0106】

また、引き続き行われるリンカー及び樹脂残基部分の除去は、適当な溶媒 (例えば、塩化メチレン、酢酸等) 中又は無溶媒で、0 ~ 50 °C、とりわけ 0 ~ 30 °C でトリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などで処理することにより好適に実施できる。

【0107】

【A 法の原料化合物】

本発明の有効成分である化合物の原料化合物 [II] は、例えば、国際公開特許 WO 98 / 19998、WO 00 / 84241、後記参考例 (参考例 1 または 2) などに記載の方法に準じて製造することができます。20

【0108】

例えば、化合物 [II] は、一般式 [20]

【0109】

【化 23】



[20]

【0110】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物と、一般式 [21]

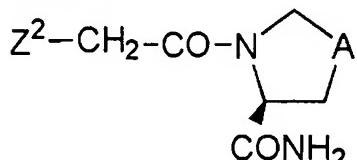
Z²-CH₂-CO-Z³ [21]

(式中、Z² 及び Z³ は同一又は異なって反応性残基を表す。)

で示される化合物とを脱酸剤 (例えば、トリエチルアミン等) の存在下、反応させ、一般式 [22]

【0111】

【化 24】



[22]

【0112】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物を得、さらに生成物を常法により脱水剤 (例えば、オキシ塩化リン、トリフルオロ酢酸無水物等) で処理することにより、得ることができる。

【0113】

10

20

30

40

50

区²又は区³の反応性残基としては、前記区¹と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

【0114】

原料化合物【III】は、具体的には、例えば、後記参考例（参考例7～10）に記載の方法と同様にして製造することができます。

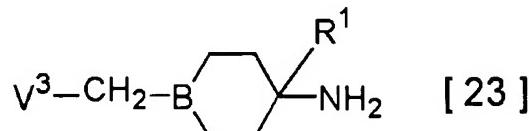
【0115】

例えば、Xが-O-CH₂-又は-NHCH₂-である化合物【III】は、一般式【28】

【0116】

【化25】

10



【0117】

（式中、V³はヒドロキシ基またはアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式【24】

R²-区⁴【24】

20

（式中、区⁴は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）

で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができます。

【0118】

アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

【0119】

区⁴の反応性残基としては、前記区¹と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

30

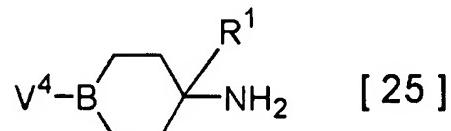
【0120】

また、Xが-AIk-O-または-S-である化合物【III】は、

一般式【25】

【0121】

【化26】



40

【0122】

（式中、V⁴はヒドロキシ基又はメルカブト基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、

一般式【26a】又は一般式【26b】

R²-区⁵¹【26a】又はR²-AIk-区⁵²【26b】

（式中、区⁵¹及び区⁵²は、反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）

で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン

50

などの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等)の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

【0123】

$\text{X}^{\delta 1}$ 及び $\text{X}^{\delta 2}$ の反応性残基としては、前記 X^1 と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

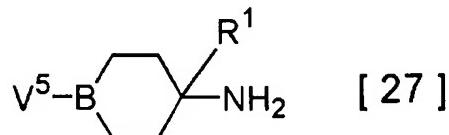
【0124】

また、Xが $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^3)$ - 又は $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)$ - である化合物【III】
は、一般式【27】

10

【0125】

【化27】



【0126】

(式中、 V^5 は $-\text{N}(\text{R}_3)\text{H}$ を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、

20

一般式【28a】又は一般式【28b】

$\text{R}^2-\text{COCH}_2-\text{X}^{\delta 1}$ 【28a】 又は

$\text{R}^2-\text{SO}_2-\text{X}^{\delta 2}$ 【28b】

(式中、 $\text{X}^{\delta 1}$ 及び $\text{X}^{\delta 2}$ は、反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物とを、脱酸剤(例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等)の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

30

【0127】

$\text{X}^{\delta 1}$ 及び $\text{X}^{\delta 2}$ の反応性残基としては、前記 X^1 と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

【0128】

また、Xが $-\text{CON}(\text{R}^3)$ - 、 $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)$ - 又は $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)$ - である化合物【III】は、前記一般式【27】で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式【29】

R^2-V^6 【29】

[但し、 V^6 は $-\text{COOH}$ 、 $-\text{Alk}-\text{COOH}$ 又は $-\text{SO}_3\text{H}$ を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。]

40

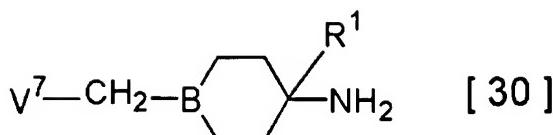
で示される化合物又はその塩とを、縮合剤(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド等)の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができます。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

【0129】

また、Xが $-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2$ - 又は $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2$ - である化合物【III】は、一般式【30】

【0130】

【化28】



【0131】

(但し、 V^7 は $-\text{N}(\text{R}^3)\text{H}$ を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [31]

 R^2-V^8 [31]

(但し、 V^8 は $-\text{COOH}$ 又は $-\text{Alk}-\text{COOH}$ を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) 10

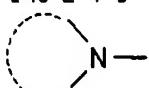
で示される化合物又はその塩とを、縮合剤(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等)の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができます。アミノ基の保護基としては、前記 R と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

【0132】

また、B が CH であり、X が $-\text{Alk}-\text{CO}-$ であり、R² が式

【0133】

【化29】



20

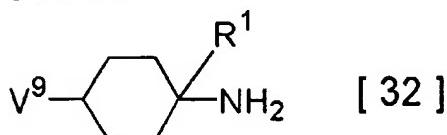
【0134】

で表される(1)置換されてもよい单環もしくは二環式含窒素複素環基、又は(2)置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される1~2個の置換基で置換されたアミノ基である化合物 [III] は、

一般式 [32]

【0135】

【化30】



30

【0136】

(式中、 V^9 は $-\text{COOH}$ を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、

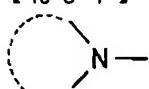
一般式 [33a]

 $\text{R}^{22}-\text{Alk}-\text{H}$ [33a](式中、 R^{22} は、式

40

【0137】

【化31】



【0138】

で表される(1)置換されてもよい单環もしくは二環式含窒素複素環基、又は(2)置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される1~2個の置換基で置換されたアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩とを、縮合剤(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロ

50

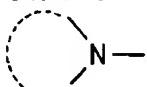
ヒル) カルボジイミド等) の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができます。アミノ基の保護基としては、前記 R と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

【0139】

また、B が N であり、X が -CO- 又は -Alk-CO- であり、R² が式

【0140】

【化32】



10

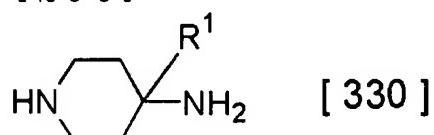
【0141】

で表される(1) 置換されてもよい单環もしくは二環式含窒素複素環基、又は(2) 置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される1~2個の置換基で置換されたアミノ基である化合物【III】は、

一般式 [330]

【0142】

【化33】



20

【0143】

[式中、R¹ は前記と同一意味を有する。]

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、

一般式 [331] 又は [332]

R²²-CO-X⁷ [331]

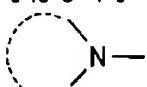
R²²-Alk-COOH [332]

[式中、R²² は、式

【0144】

30

【化34】



【0145】

で表される(1) 置換されてもよい单環もしくは二環式含窒素複素環基、又は(2) 置換又は非置換低級アルキル基から選択される1~2個の置換基で置換されたアミノ基を表し、X⁷ は反応性残基を表し、Alk は前記と同一意味を有する。]

で示される化合物又はその塩と、脱酸剤(例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等)の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができます。アミノ基の保護基としては、前記 R と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。X⁷ の反応性残基としては、前記 X¹ と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

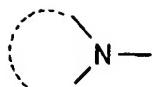
40

【0146】

また、B が CH であり、X が单結合手であり、R² が式

【0147】

【化35】



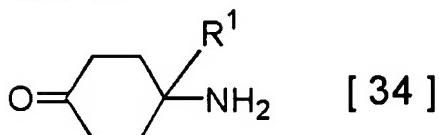
【0148】

で表される(1)置換されてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は(2)置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される1~2個の置換基で置換されたアミノ基である化合物【III】は、

一般式【34】

【0149】

【化36】



10

【0150】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式【33b】

R²²-H 【33b】

(式中、R²²は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩とを、還元剤(トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど)の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができます。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

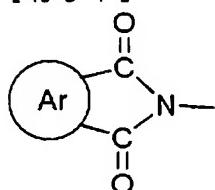
20

【0151】

また、BがCHであり、Xが単結合手であり、R²が式

【0152】

【化37】



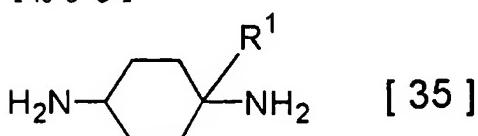
30

【0153】

で表される基である化合物【III】は、一般式【35】

【0154】

【化38】



40

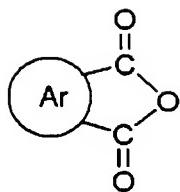
【0155】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式【36】

【0156】

【化39】



[36]

【0157】

〔式中、環式基Arとは置換基を有していてもよいアリーレン（フェニレン等）を表す。〕
で示される化合物とを、脱酸剤（例えはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

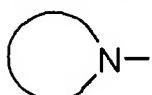
10

【0158】

また、BがCHであり、Xが単結合手であり、R²が式

【0159】

【化40】



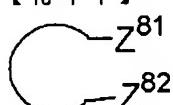
20

【0160】

で表される置換されてもよい含窒素複素環基である化合物〔III〕は、前記一般式
〔85〕で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式〔87〕

【0161】

【化41】



[37]

30

【0162】

（式中、Z⁸¹およびZ⁸²は、反応性残基を表す。）

で示される化合物又はその塩とを、

脱酸剤（例えはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができます。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

【0163】

Z⁸¹およびZ⁸²の反応性残基としては、前記Z¹と同様な慣用の反応性残基を好適に
用いることができる。

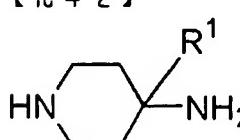
40

【0164】

また、BがNであり、Xが単結合手である化合物〔III〕は、一般式〔88〕

【0165】

【化42】



[38]

50

【0166】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、前記一般式〔24〕

$R^2 - X^4$ [24]

で示される化合物とを、脱酸剤（例えはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができます。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

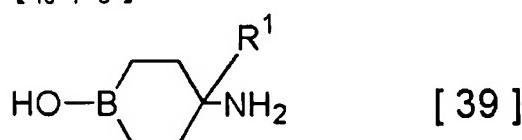
【0167】

10

また、Xが-COO-である化合物〔III〕は、一般式〔39〕

【0168】

【化43】



【0169】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

20

で示される化合物のアミノ基保護体又はその塩と、一般式〔40〕

$R^2 - COCl$ [40]

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物とを、脱酸剤（ジメチルアミノピリシン等）の存在下に反応させ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができます。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

【0170】

原料化合物〔20〕～〔40〕は、既知方法または後記参考例に記載の方法と同様にして製造できる。BがCHである原料化合物〔III〕においては、シクロヘキサン環を基準平面とするシス・トランス異性体が存在するので、それぞれ目的物に応じて、適当な異性体の原料シクロヘキサン化合物を用いることにより目的とする異性体の原料化合物〔II〕を得ることができる。あるいは、シス・トランス異性体の混合物として原料化合物〔III〕を得た後、クロマトグラフィーなどにより、目的異性体を分離することができます。

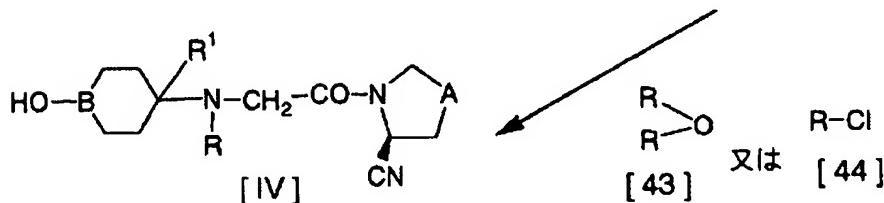
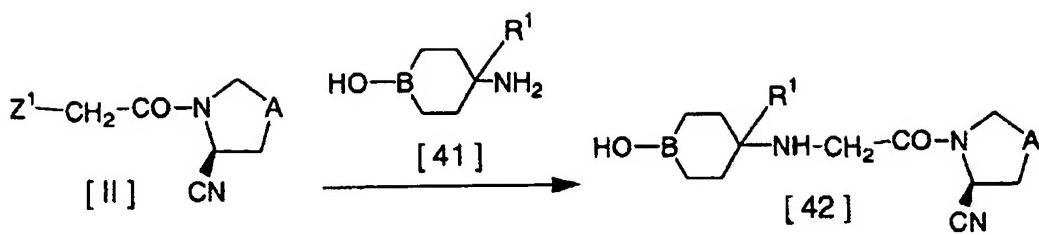
30

【0171】

〔B法の原料化合物〕

【0172】

【化44】



10

【0178】

一般式 [I V] (式中、記号は前記と同一意味を有する。)
 で示される化合物又はその塩は、上記、一般式 [I I]
 (式中、記号は前記と同一意味を有する。)
 で示される化合物と、一般式 [4 1] (式中、記号は前記と同一意味を有する。)
 で示される化合物又はその塩を反応させて、
 一般式 [4 2] で示される化合物又はその塩を得、さらにこれを
 一般式 [4 3] 又は一般式 [4 4] (式中 R はアミノ基の保護基を表す。)
 で示される化合物と反応させることにより得られる。

20

【0174】

化合物 [I I] と化合物 [4 1] 又はその塩との反応は、脱酸剤 (例えば、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基等) の存在下または非存在下、適当な溶媒 (例えば、アセトニトリル、メタノール、エタノール等) 中又は無溶媒で、0~120°C、とりわけ室温~80°Cで実施することができる。

30

【0175】

化合物 [4 2] 又はその塩と、化合物 [4 3] 又は [4 4] との反応は、脱酸剤 (例えば、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基等) の存在下、適当な溶媒 (例えば、アセトニトリル、メタノール、エタノール等) 中又は無溶媒で、0~120°C、とりわけ室温~80°Cで実施することができる。

【0176】

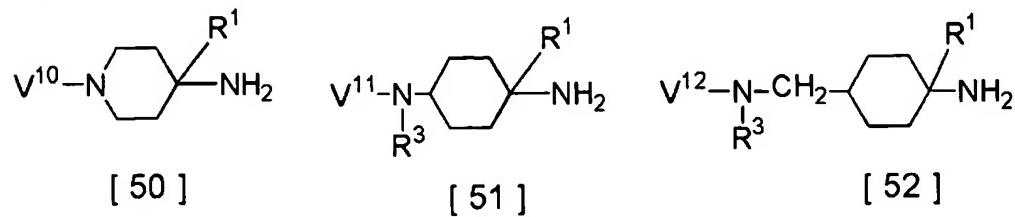
【C法およびD法の原料化合物】

化合物 [V I I] 、化合物 [X I] 又は化合物 [X I I I] は、各々、一般式 [5 0] 、一般式 [5 1] 又は一般式 [5 2]

40

【0177】

【化45】



【0178】

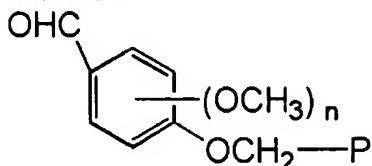
(式中、V¹⁰、V¹¹ および V¹² は、アミノ基の保護基を表し、他の記号は前記と同

50

—意味を有する。) で示される化合物と、一般式 [53]

【0179】

【化46】



[53]

10

【0180】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物とを、常法により、還元剤（例えは、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下に反応させ、ついで生成物を、化合物 [II] と脱酸剤（ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下に反応させた後、アミノ基の保護基を常法により除去して、得ることができる。アミノ基の保護基としては、前記 R と同様な慣用の保護基を好適に用いることができる。

【0181】

上記のようにして製造される本発明の有効成分である化合物 [I] もしくはその原料化合物は、遊離のままあるいはその塩として単離され、精製される。塩は、通常用いられる造塩処理に付すことにより製造できる。単離精製は、抽出、濃縮、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィーなど通常の化学的操作を適用して実施できる。

20

【0182】

なお、本発明の有効成分である化合物もしくはその原料化合物には、ラセミ体、光学活性体、ジアステレオマーなどの光学異性体が単独あるいは混合物として存在し得る。立体化学的に純粋な異性体は、立体化学的に純粋な原料化合物を用いるか、あるいは一般的なラセミ分割法にて光学異性体を分離することにより導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は、常法、例えは分別結晶化またはクロマトグラフィーなどにより分離できる。

【0183】

30

【実験例】

DPPIV阻害活性の測定

本発明の有効成分（後記製造例記載化合物）を検体として、ヒト血清DPPIVに対する阻害活性を、文献〔Diabetes第47巻第1253-1258頁（1998年）、WO98/19998等〕記載の方法に準じて以下のようにして測定した。

【0184】

検体を、ジメチルスルホキシドに溶解後、順次緩衝液（40 mM HEPES、pH 7.6）にて希釈し、終濃度3 PM～10 μMの検体溶液（ジメチルスルホキシドの終濃度：0.1%）を調製した。ヒト血清25 μlに、前記緩衝液150 μl及び検体溶液25 μlを添加し、37°Cで10分間保温した。その後、基質としてグリシル-L-アラニンペニトロアミニドトシレート〔（株）ペヂチド研究所製Gly-Pro-PNA-TOS〕溶液50 μlを添加し（基質の終濃度：0.234 mM）、反応を開始した。37°Cで20分間保温して反応を行い、その間、405 nmの吸光度変化をモニターすることにより、DPPIV活性を測定した。各検体のDPPIV阻害活性として50%阻害濃度を求め、表12に示した。

40

【0185】

上記実験により、本発明の有効成分が優れたDPPIV阻害作用を有することが明らかとなつた。

【製造例】

製造例 1-1

50

(8) -1-プロモアセチル-2-シアノピロリジン(後記参考例1)100m^gと4-アミノ-1-(2-ヒリミジニル)ピペリジン(参考例7-1)247m^gのアセトニトリル-メタノール溶液を、室温で15時間攪拌する。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをジオールカラムクロマトグラフィー〔溶媒：0-10%メタノール-クロロホルム〕で精製し酢酸エチル0.5ml-クロロホルム0.5mlに溶解し、2N塩酸-エーテル1.0ml、次いでエーテル2mlを加え、析出した沈殿を取り、エーテル洗浄して、(8)-2-シアノ-1-[1-(2-ヒリミジニル)ピペリジン-4-イルアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩(表1 製造例1-1)を得る。

【0186】

10

製造例 1-2~1-90、1-92~1-109

(8)-1-プロモアセチル-2-シアノピロリジンと対応原料化合物を用い、前記製造例1-1と同様に処理して、後記表1(製造例1-2~1-90、1-92~1-109)の化合物を得る。(但し、製造例1-93の化合物は、製造例1-33の副生成物として得られる。)

(対応原料化合物は、後記参考例と同様の方法、既知方法、もしくはそれらを組合せた方法により得る。)

製造例 1-91

trans-1,4-シクロヘキサンジアミン300m^gとN,N-ジイソプロピルエチルアミン457m^lのアセトニトリル5ml溶液に(8)-1-プロモアセチル-2-シアノピロリジン570m^gを加え、室温で3時間攪拌する。反応液を飽和食塩水で希釈し、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残りをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール(100:0-95:5)〕で精製することにより油状物を得る。これをクロロホルム0.5mlに溶解し、1N塩酸-エーテル0.5ml次いでエーテル4mlを加え、析出した沈殿をエーテル洗浄し、(8)-2-シアノ-1-[*trans*-4-[(8)-(2-シアノ-1-ピロリジニル)カルボニルメチルアミノ]シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩(表1 製造例1-91)307m^gを得る。

20

【0187】

製造例 2-1~2-9

30

(1) 4-*tert*-ブロトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサン(参考例6-1(3)項の化合物)600m^g、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム783m^g、モルホリン252m^g、酢酸159m^g、およびジクロロエタン6mlの混合物を室温で16時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残りをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール(20:1)↑クロロホルム-メタノール(10:1)+1%アンモニア水〕で精製することにより、N-*tert*-ブロトキシカルボニル-1-メチル-c-4-モルホリノ-ト-1-シクロヘキシルアミン及びN-*tert*-ブロトキシカルボニル-1-メチル-7-4-モルホリノ-ト-1-シクロヘキシルアミンの混合物(参考例8-54:脱保護前の化合物)600m^gを得る。この化合物220m^gを4N塩酸/ジオキサン2mlおよびエタノール2mlの混合液中、室温で15時間攪拌してN-*tert*-ブロトキシカルボニル基を脱保護した後、反応液を濃縮して残りを得る。

40

【0188】

(2) 前記(1)で得られる化合物に(8)-1-プロモアセチル-2-シアノピロリジン320m^g、トリエチルアミン0.8ml、アセトニトリル3.5ml、メタノール1mlを加え、室温で15時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残りをジオールカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-ヘキサン(1:1)↑クロロホルム〕で精製することにより2種類の油状物を得る。

50

【0189】

低極性側の化合物を塩酸処理して、(S)-2-シアノ-1-[1-メチル-*c*-4-モルホリノ-ト-1-シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン・2塩酸塩(表2 製造例2-1)33m^gを得る。また、高極性側化合物を塩酸処理して、(S)-2-シアノ-1-[1-メチル-7-4-モルホリノ-ト-1-シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン・2塩酸塩(表2 製造例2-2)82m^gを得る。

また、前記と同様にして、表2 製造例2-3~2-9の化合物を得る。

【0190】

製造例 3

(1) *trans*-4-アミノシクロヘキサノール4.78gのアセトニトリル/メタノール混合液(3/1)60mLに氷冷下、(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノビロリジン3.00gを加え、室温で14時間攪拌する。反応液に、トリエチルアミン1.93mL、次いで、ジ-テヒドロピリジカルボナート10.56gのアセトニトリル溶液16mLを室温で加え、そのまま3時間攪拌する。溶媒を減圧濃縮したのち、残りに水を加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和してクロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮する。得られた残りをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(S)-1-[N-テヒドロピリジカルボニル-*trans*-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルアミノ]アセチル-2-シアノビロリジン4.72gを得る。

10

【0191】

(2) 前記(1)で得られる化合物150m^gとビリジン121μLの塩化メチレン2mL溶液に、室温でトリホスケン84m^gを加え、そのまま1時間攪拌する。次いでモルホリン186μLの塩化メチレン溶液1mLを加え、室温で1時間攪拌したのち、クエン酸水溶液で希釈する。酢酸エチルにて抽出、乾燥、濃縮したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(S)-1-[N-テヒドロピリジカルボニル-*trans*-4-(モルホリノカルボニルオキシ)シクロヘキシルアミノ]アセチル-2-シアノビロリジン174m^gを得る。

20

【0192】

(3) 前記(2)で得られる化合物157m^gをトリフルオロ酢酸1.5mLに溶解し室温で1時間攪拌する。溶媒を減圧留去したのち、残りに炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性としてクロロホルム抽出し、乾燥後濃縮する。ついで残りをカラムクロマトグラフィー〔溶媒：0-5%メタノール-クロロホルム〕で精製することにより、油状物を得る。これを酢酸エチル1mLに溶解し、1N塩酸-エーテル0.5mL、次いでエーテル2mLを加え、析出した沈殿をエーテル洗浄し、(S)-2-シアノ-1-[*trans*-4-(モルホリノカルボニルオキシ)シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン・塩酸塩(表3 製造例3)97m^gを得る。

30

【0193】

製造例 4-1

(1) 後記参考例3(2)項で得られる樹脂化合物500m^gと0.5Mメタンスルホン酸-ジオキサン/塩化メチレン(1/9)の混合物を室温で18時間攪拌する。樹脂を取り、ジメチルホルムアミド、10%トリエチルアミン-塩化メチレン、ジメチルホルムアミド-水(1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、および塩化メチレンにて洗浄する。得られる樹脂とイソシアニ酸ベンジル277μL、および塩化メチレン4mLの混合物を室温で18時間攪拌する。樹脂を取り、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド-水(1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、および塩化メチレンにて洗浄後、減圧乾燥して樹脂を得る。

40

【0194】

(2) 前記(1)で得られる樹脂とトリフルオロ酢酸4mLの混合物を室温で18時間攪拌する。樹脂を去後塩化メチレンにて洗浄し、液と洗液を合わせて濃縮する。残りに炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性としてクロロホルム抽出し、乾燥後濃縮する。得られる残りをジオールカラムクロマトグラフィー〔溶媒：0-5%メタノール-ク

50

クロロホルム]で精製することにより、油状物を得る。これを酢酸エチル0.5mlに溶解し、1N塩酸-エーテル0.5ml、次いでエーテル2mlを加え、析出した沈殿をエーテル洗浄し、(8)-2-シアノ-1-[1-(ベンジルアミノカルボニル)ビペリジン-4-イルアミノ]アセチルピロリジン・塩酸塩(表4 製造例4-1)を得る。

【0195】

製造例 4-2~4-5

対応原料化合物(イソシアノ酸化合物)を用い、製造例4-1と同様にして、表4 製造例4-2~4-3の化合物を得る。また、イソシアノ酸化合物に代えて、ジカルボン酸の分子内環状無水物(無水コハク酸及び無水グルタル酸)を原料化合物として用い、製造例4-1と同様にして、表4 製造例4-4~4-5の化合物を得る。

10

【0196】

製造例 4-6~4~10

イソシアノ酸ベンジルに代えてメチルクロロホルムを原料化合物として用い、トリエチルアミンの存在下で(1)項の反応を行うほかは前記製造例4-1と同様にして、表4 製造例4-6の化合物を得る。また、対応原料化合物(塩化物)を用い、前記と同様にして、表4 製造例4-7~4-10の化合物を得る。

【0197】

製造例 4-11

参考例3(2)項で得られる樹脂化合物500mgと0.5Mメタンスルホン酸-ジオキサン/塩化メチレン(1/9)の混合物を室温で18時間攪拌する。樹脂を取り、ジメチルホルムアミド、10%トリエチルアミン-塩化メチレン、ジメチルホルムアミド-水(1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、および塩化メチレンにて洗浄する。得られる樹脂と2-キノリンカルボン酸177mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール138mg、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート387mg、N-メチルモルホリン224ml、およびジメチルホルムアミド4mlの混合物を室温で18時間攪拌する。樹脂を取り、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド-水(1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、および塩化メチレンにて洗浄後、減圧乾燥して樹脂を得る。この樹脂を、製造例4-1の(2)項と同様にトリフルオロ酢酸にて処理して、(8)-2-シアノ-1-[1-(2-キノリルカルボニル)ビペリジン-4-イルアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩(表4 製造例4-11)136mgを得る。

20

【0198】

製造例 4-12~4~19

対応原料化合物(カルボン酸化合物)を用い、製造例4-11と同様に処理して、表4 製造例4-12~4-19の化合物を得る。

【0199】

製造例 5-1~5-12

参考例3(2)項の樹脂化合物に代えて、参考例4で得られる樹脂化合物を用い、製造例4-1~4~10と同様にして、表5 製造例5-1~5-12の化合物を得る。

30

【0200】

製造例 5-13~5-36

参考例3(2)項の樹脂化合物に代えて、参考例4で得られる樹脂化合物を用い、製造例4-11と同様にして、表5 製造例5-13~5-30の化合物を得る。また、参考例5(5)項で得られる樹脂化合物を用い、同様にして表5

製造例5-31~5-36の化合物を得る。

40

【0201】

製造例 5-37~5-39

参考例5(5)項で得られる樹脂化合物(1.01mmol/g)500mgと0.5Mメタンスルホン酸-ジオキサン/塩化メチレン(1/9)の混合物を室温で30分間振とうする。樹脂を取り、塩化メチレン、10%トリエチルアミン-塩化メチレン、

50

塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド一水（1：1）、テトラヒドロフラン、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノールおよびジメチルアセトアミドにて洗浄する。得られた樹脂と2-クロロ-5-アプロモピリミジン293mg、トリエチルアミン211μlの混合物を55℃で16時間振とうする。樹脂を取り、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、10%トリエチルアミン-塩化メチレン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド一水（1：1）、テトラヒドロフラン、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノールおよび塩化メチレンにて洗浄する。得られる樹脂の全量を、トリフルオロ酢酸で処理して、(8)-1-[trans-4-(5-アプロモピリミジン-2-イルアミノメチル)シクロヘキシリルアミノ]アセチル-2-シアノビロリジン・塩酸塩（表5 製造例5-37）61mgを得る。

10

【0202】

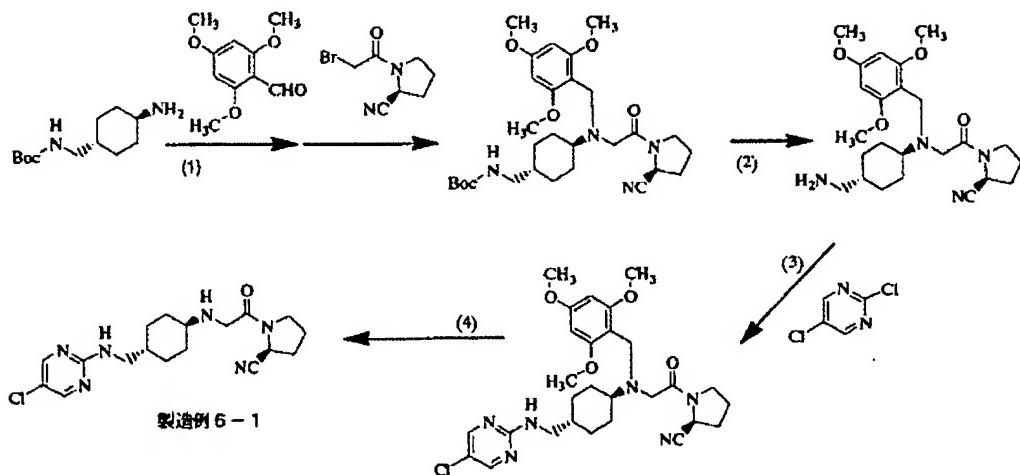
また、対応原料化合物を用い、同様にして、表5 製造例5-38～5-39の化合物を得る。

【0203】

製造例 6-1

【0204】

【化47】



20

30

【0205】

(1) trans-4-(tert-Butylcarbamoylmethyl)amino]cyclohexylaminocrotonate (後記参考例5の(3)項) 519mg、2,4,6-トリメトキシベンズアルデヒド446mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム608mgと塩化メチレン11mlの混合物を室温で14時間攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残りをジオールカラムクロマトグラフィー〔溶媒：0-20%メタノール-クロロホルム〕で精製する。得られた化合物(969mg)、(8)-1-アプロモアセチル-2-シアノビロリジン641mg、ジイソアロビルエチルアミン791μl、およびジメチルアセトアミド8mlの混合物を50℃で1時間攪拌する。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残りをジオールカラムクロマトグラフィー〔溶媒：50-0%ヘキサン-クロロホルム〕で精製することにより、(8)-2-シアノ-1-[N-(2,4,6-トリメトキシフェニルメチル)-trans-4-(tert-butylcarbamoylmethyl)シクロヘキシリルアミノ]アセチルビロリジン834mgを得る。

40

【0206】

(2) 前記(1)で得られる化合物818mgと0.5Mメタンスルホン酸ジオキサン

50

/ 塩化メチレン (1/9) 20 mL の混合物を室温で 2 時間攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、(8)-2-シアノ-1-[N-(2,4,6-トリメトキシフェニルメチル)-trans-4-(アミノメチル)シクロヘキシリアルアミノ]アセチルピロリジン 647m^gを得る。

【0207】

(3) 前記(2)で得られる化合物 155m^g、2,5-ジクロロピリミジン 104m^g、トリエチルアミン 146mL、テトラヒドロフラン 1mL、およびジメチルホルムアミド 1mL の混合物を 60°C で 14 時間攪拌する。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残りをジオールカラムクロマトグラフィー [溶媒: 0-20%メタノール-(33%ヘキサン-クロロホルム)] で精製することにより、(8)-2-シアノ-1-[N-(2,4,6-トリメトキシフェニルメチル)-trans-4-(5-クロロピリミジン-2-イルアミノメチル)シクロヘキシリアルアミノ]アセチルピロリジン 104m^gを得る。

10

【0208】

(4) 前記(3)で得られる化合物 90m^gとトリフルオロ酢酸 4mL の混合物を室温で 18 時間攪拌する。トリフルオロ酢酸を減圧留去後、残りに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残りをジオールカラムクロマトグラフィー [溶媒: 40-0%ヘキサン-クロロホルム] で精製する。得られる化合物をクロロホルム 0.5mL に溶解し、1N 塩酸-エーテル 0.5mL、次いでエーテル 2mL を加え、析出した沈殿をエーテル洗浄し、(8)-1-[trans-4-(5-クロロピリミジン-2-イルアミノメチル)シクロヘキシリアルアミノ]アセチル-2-シアノピロリジン・2 塩酸塩 (表 6 製造例 6-1) 2.2m^gを得る。

20

【0209】

製造例 6-2~6-4

前記製造例 6-1(2) 項で得られる化合物および対応原料化合物を用い、製造例 6-1 の(3)~(4)項と同様にして、表 6 製造例 6-2~6-4 の化合物を得る。

【0210】

30

製造例 7-1~7-10

(8)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジンに代えて、(R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアソリジン (後記参考例 2 の化合物) を用い、前記製造例 1 と同様に処理することにより、表 7 製造例 7-1~7-10 の化合物を得る。

【0211】

40

製造例 8-1~8-8

(8)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジンに代えて (R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアソリジンを用いるほかは、製造例 6-1(1)~(2) 項と同様にして、(R)-4-シアノ-3-[N-(2,4,6-トリメトキシフェニルメチル)-trans-4-アミノメチルシクロヘキシリアルアミノ]アセチルチアソリジンを得る。この化合物および対応原料化合物を用い、製造例 6-1(3)~(4) 項と同様にして、表 8

製造例 8-1~8-8 の化合物を得る。(但し、製造例 8-7 及び 8-8 においては、製造例 6-1(8) 項に対応する工程で、原料化合物としてカルボン酸化合物を用い、1-ヒドロキシベンゾトリフタル酸および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミドの存在下で反応を行う。)

参考例 1

文献 (WO 98/19998) 記載の方法に従い、L-ブロリンアミド (市販品) およびブロモアセチルブロマイドを反応させたのち脱水反応させることにより、(8)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジンを得る。

【0212】

50

参考例 2

文献 (Ashworth, B. J. Med. Chem. Lett., 第6卷、第2745-2748頁、1996年) 記載の方法に従い、レチオアロリンアミド塩酸塩を合成する。得られるレチオアロリンアミド塩酸塩5.00gとトリエチルアミン8.67mLのジクロロメタン150mL溶液に氷冷下クロロアセチルクロリド2.36mLを加え、同温で1時間攪拌する。反応液にピリジン4.8mL及びトリフルオロ酢酸無水物8.4mLを加え、更に室温で1時間攪拌する。反応液を10%HCl水溶液及び水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、過濾、減圧濃縮した後、残りをエーテルより結晶化することにより、(R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアソリジン4.82gを得る。

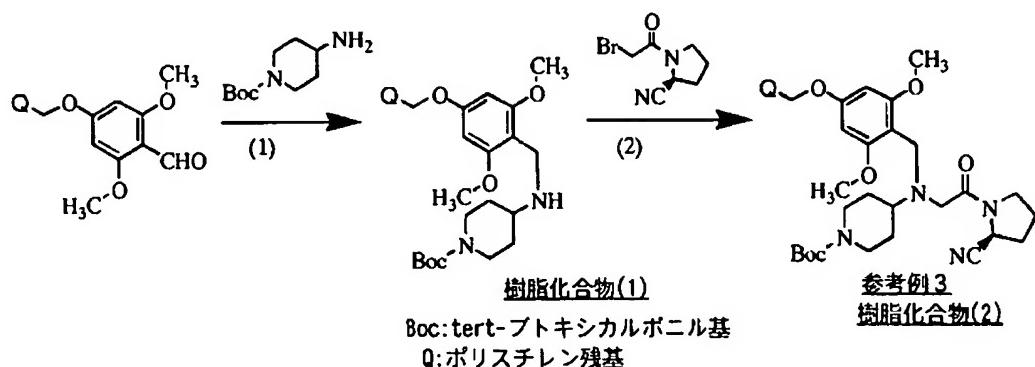
10

【0213】

参考例 3

【0214】

【化48】



20

【0215】

(1) 樹脂 ((4-ホルミル-3,5-ジメトキシフェニルオキシ)メチルポリスチレン) [Cecile Pegurierらの方法 (Bioorg. Med. Chem.、第8巻、168-171頁、2000年) により合成したもの] 14.5g (1.40mmol/g)、4-アミノ-1-tert-ブキシカルボニルビペリジン7.85g、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム10.71g、および塩化メチレン180mLの混合物を室温で18時間攪拌する。樹脂を取り、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド-水(1:1)、10%トリエチルアミン-塩化メチレン、ジメチルホルムアミド-水(1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、およびメタノールにて洗浄後、減圧乾燥することにより上図で示される樹脂化合物(1) 16.83g (1.17mmol/g)を得る。

30

【0216】

(2) 前記(1)で得られる樹脂化合物16.73g、(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジン8.50g、ジイソアロビルエチルアミン6.82mL、およびジメチルホルムアミド80mLの混合物を50℃で18時間攪拌する。樹脂を取り、ジメチルホルムアミド、10%トリエチルアミン-塩化メチレン、ジメチルホルムアミド-水(1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、およびメタノールにて洗浄後、減圧乾燥することにより、上図で示される樹脂化合物(2) 19.14g (1.02mmol/g)を得る。

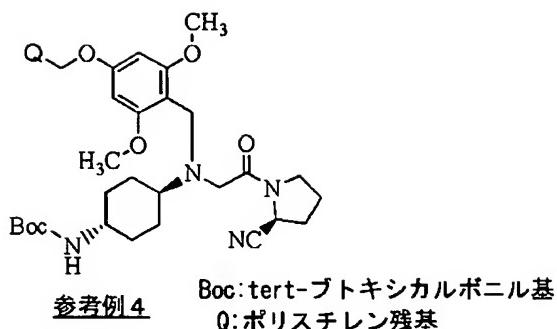
40

【0217】

参考例 4

【0218】

【化49】



10

【0219】

1. 4-*trans*-シクロヘキサンジアミン 30.00 g と 2 N 塩酸 131 mL のエタノール 250 mL 溶液に氷冷下にてジ-tert-アートカルボナート 52.13 g のエタノール 150 mL 溶液を 4 時間かけて滴下する。反応液を 20 時間攪拌し、濃縮後、クエン酸水溶液で希釈、クロロホルムで洗浄し、水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とする。クロロホルムにて抽出、乾燥、濃縮することにより、N-tert-アートキシカルボニル-4-シクロヘキサンジアミン 22.33 g を得る。

【0220】

この化合物および樹脂 ((4-ホルミル-3,5-ジメトキシフェニルオキシ) メチルポリスチレン) を用い、前記参考例 3 の (1) ~ (2) 項と同様に処理して、上図で示される樹脂化合物を得る。

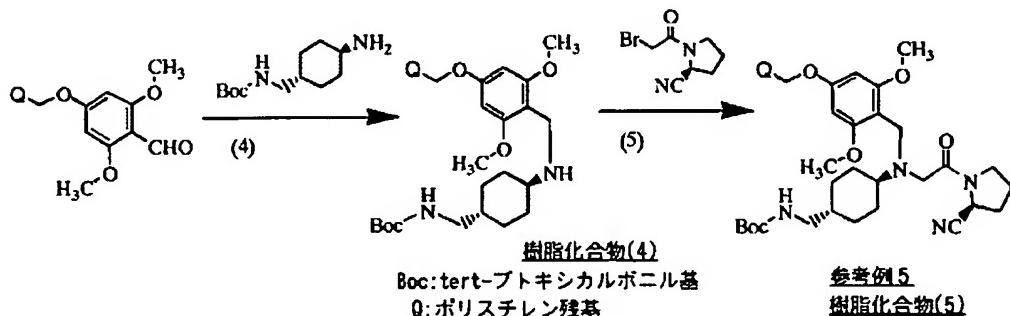
20

【0221】

参考例 5

【0222】

【化50】



30

【0223】

(1) *trans*-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸 10.0 g、ジ-tert-アートカルボナート 14.6 g 及び重曹 11.2 g のジオキサン-水 (1:1) 200 mL 溶液を室温で 72 時間攪拌する。反応混合物に 10% NaOH 水溶液 50 mL とエーテル 300 mL を加え、有機相を分離後した後、水相を 10% HCl 水溶液で酸性とし酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残液をイソプロピルエーテルで洗浄することにより、*trans*-4-(tert-アートキシカルボニルアミノメチル) シクロヘキサンカルボン酸 15.3 g を得る。

40

【0224】

(2) 前記 (1) で得られた化合物 5.15 g、ジフェニルホスホリルアシド 6.05 g 及びトリエチルアミン 3.1 mL のトルエン 100 mL 溶液を 3 時間加熱還流した後、ベンジルアルコール 2.3 mL を加え更に一晩加熱還流する。冷却後反応液を減圧濃縮して、残液をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー [溶媒: 酢酸エチル-クロロホルム (1:20)] で精製し、ヘキサンより結晶化して、N-ベンジルオキシカルボニル

50

-trans-4-(tert-アトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシリアミン5.32%を得る。

【0225】

(3) 前記(2)項で得られる化合物5.19%及び10%パラジウム炭素のエタノール200ml溶液を1気圧の水素雰囲気下6時間する。触媒を去してエタノールで洗浄し、液と洗液を合わせる。溶媒を減圧留去後、残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(50:10:1)]で精製し、イソアプロビルエーテル-ヘキサン混合溶媒より結晶化することにより、trans-4-(tert-アトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシリアミン2.55%を得る。

10

【0226】

(4) 前記(3)で得られる化合物(2.54%)、樹脂((4-ホルミル-3,5-ジメトキシフェニルオキシ)メチルポリスチレン)(1.43mmol/%)4.15%、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム3.24%、および塩化メチレン80mlの混合物を室温で20時間攪拌する。樹脂を取り、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、10%トリエチルアミン-塩化メチレン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド-水(1:1)、ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、テトラヒドロフラン、およびメタノールにて洗浄後、減圧乾燥することにより上記図で示される樹脂化合物(4)5.19%(1.14mmol/%)を得る。

20

【0227】

(5) 前記(4)で得られる樹脂(1.14mmol/%)5.12%、(8)-1-アプロモアセチル-2-シアノピロリジン2.53%、ジイソアプロビルエチルアミン2.03ml、およびジメチルホルムアミド50mlの混合物を50℃で18時間攪拌する。樹脂を取り、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド-水(1:1)、ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、テトラヒドロフラン、およびメタノールにて洗浄後、減圧乾燥することにより上記図で示される樹脂化合物(5)5.78%(1.01mmol/%)を得る。

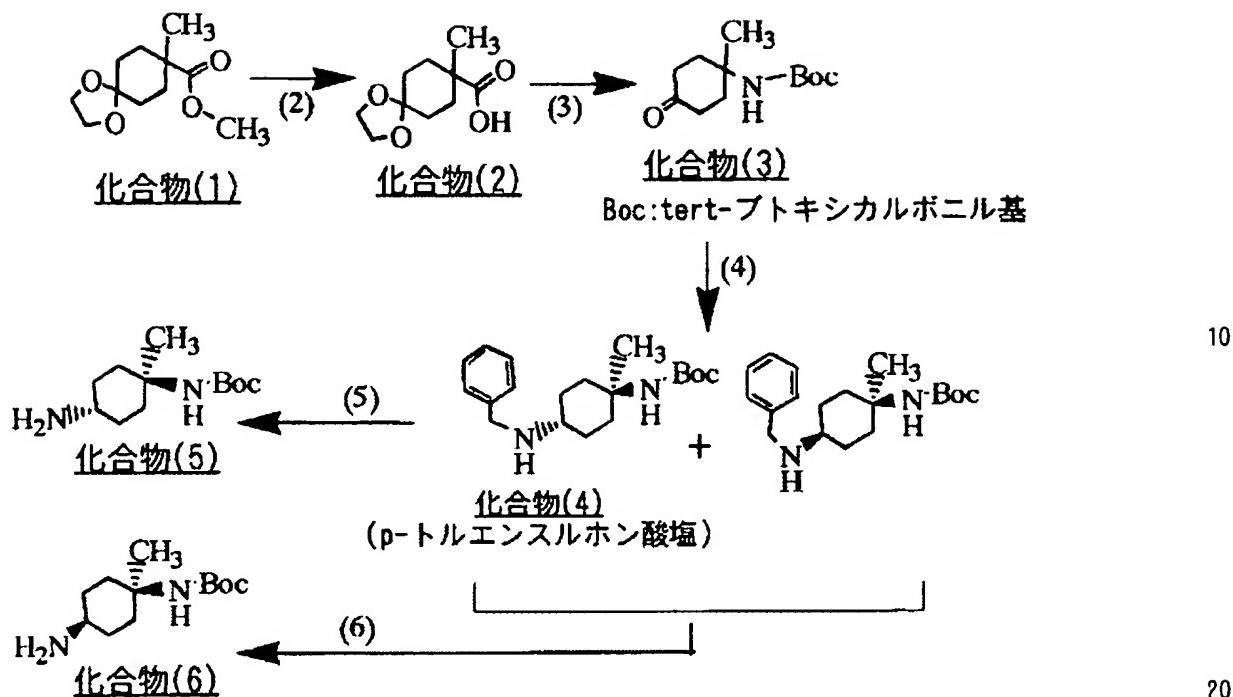
30

【0228】

参考例 6-1

【0229】

【化51】



【0230】

(1) 文献 (J P 83-118577) 記載の方法に従って、1. 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸メチルを LDA (リチウムジイソプロピルアミド) 存在下、メチルヨージドと反応させ、8-メチル-1. 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸メチル (上記図の化合物 (1)) を得る。

[原料化合物は、ROSEMUNDらの文献 (Chem. Ber., 1975年, 第108巻, 1871-1895頁) およびBLACKらの文献 (Synthesis, 1981年, 第829頁) 記載の方法に従って合成したもの用いる。]

(2) 前記 (1) で得られる化合物 3. 80%、水酸化ナトリウム 3. 55%、メタノール 16mL および水 25mL の混合物を 2 時間加熱還流する。反応液を氷冷し、2 規定塩酸と 10% クエン酸水溶液で pH 5 とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、8-メチル-1. 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 (上記図の化合物 (2)) 3. 46%を得る。

【0231】

(3) 前記 (2) で得られる化合物 16. 19%、ジフェニルホスホリルアジド 24. 51%、トリエチルアミン 9. 00%、およびトルエン 160mL の混合物を 2. 5 時間加熱還流する。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られた化合物のジメチルアセトアミド 100mL 溶液に t-BuOTs (tert-ブトキカルボニルアミド) 9. 55% を氷冷下徐々に加え、室温で 1 時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ析出する結晶を取、水洗、乾燥する。得られた化合物のテトラヒドロフラン 100mL 溶液に p-トルエンスルホン酸水和物 30. 87% の水溶液 100mL を加え、室温で 16 時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、4-tert-ブトキカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサン (上記図の化合物 (3)) 10. 41%を得る。

【0232】

(4) 前記 (3) で得られる化合物 10. 41%、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 11. 01%、ベンジルアミン 5. 10mL、および塩化メチレン 150mL の混合物

を室温で16時間攪する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られた化合物のメタノール15mL溶液にP-トルエンスルホン酸水和物3.82g、次いでエーテル160mLを加える。析出物を取、エーテル洗浄、乾燥し、N-ペンジル-7-4-tert-アトキシカルボニルアミノ-4-メチル-7-1-シクロヘキシルアミン・P-トルエンスルホン酸塩(上記図の化合物(4))7.49gを得る。

【0233】

(5) 前記(4)で得られる化合物16.63g、10%パラジウム炭素5.0g、およびメタノール400mLの混合物を水素雰囲気下(1気圧)にて24時間攪する。10%パラジウム炭素を去し、液を濃縮する。得られた残を10%水酸化ナトリウム水溶液50mLとエーテル300mLの混合物に溶解し、エーテル層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、7-4-tert-アトキシカルボニルアミノ-4-メチル-7-1-シクロヘキシルアミン(上記図の化合物(5))6.87gを得る。

【0234】

(6) 前記(4)の工程の液を、水酸化ナトリウム水溶液で処理し、クロロホルム抽出する。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(30:113:1))に供することにより、N-ペンジル-c-4-tert-アトキシカルボニルアミノ-4-メチル-7-1-シクロヘキシルアミンを得る。ついでこれを上記(5)項と同様に処理して、c-4-tert-アトキシカルボニルアミノ-4-メチル-7-1-シクロヘキシルアミン(上記図の化合物(6))を得る。

【0235】

参考例 6-2

参考例6-1の(1)項の工程においてメチルヨージドに代えてベンジルオキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例6-1の(1)~(5)項または(6)項と同様にして、7-4-tert-アトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシメチル-7-1-シクロヘキシルアミンまたはc-4-tert-アトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシメチル-7-1-シクロヘキシルアミンを得る。

【0236】

また、参考例6-1の(1)項の工程においてメチルヨージドに代えてメトキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例6-1の(1)~(5)項または(6)項と同様にして、7-4-tert-アトキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチル-7-1-シクロヘキシルアミン又はc-4-tert-アトキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチル-7-1-シクロヘキシルアミンを得る。

【0237】

参考例 6-3

(1) N-tert-アトキシカルボニル-4-エトキシカルボニルビペリジン[Gilliganらの文献(J. Med. Chem., 第37巻、第364-370頁、1994年)記載の方法に従って合成したもの]およびメトキシメチルクロリドを用い、参考例6-1の(1)項と同様に処理し、ついで参考例6-1の(2)項と同様に処理して、N-tert-アトキシカルボニル-4-カルボキシル-4-メトキシメチルビペリジンを得る。

【0238】

この化合物を用い、さらにtert-アトキシカリウムに代えてベンジルアルコールを用いるほかは参考例6-1(3)項と同様に処理して、N-tert-アトキシカルボニル-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチルビペリジンを得る。

【0239】

(2) 前記(1)で得られる化合物9.4g、10%パラジウム炭素1.9g、およびメ

10

20

30

40

50

タノール 190mL の混合物を水素雰囲気下（1気圧）にて2時間攪拌する。10% パラジウム炭素を去し、液を濃縮することにより4-アミノ-N-tert-アトキシカルボニル-4-メトキシメチルビペリジン 6.02g を得る。

【0240】

ついで、この化合物を酸処理することにより保護基（tert-アトキシカルボニル基）を除去して、4-アミノ-4-メトキシメチルビペリジンを得る。

【0241】

参考例 6-4

N-tert-アトキシカルボニル-4-ペンジルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチルビペリジン [参考例 6-3 の(1) 項で得られる化合物] 3.78g と濃塩酸 3.8mL の混合物を3日間還流する。反応混合物を濃縮後、残液をテトラヒドロフランで洗浄することにより、4-アミノ-4-ヒドロキシメチルビペリジン・2 塩酸塩 2.8g を得る。

10

【0242】

参考例 7-1~7-7

(1) 4-アミノ-1-tert-アトキシカルボニルビペリジン 1.6g と N-カルボンカルキシフルタリイミド 1.7.5g のテトラヒドロフラン 200mL 溶液に、氷冷下トリエチルアミン 1.6.7mL を加え、室温で4時間攪拌する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和重曹水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残液をエーテル-ヘキサンに懸濁し、結晶を取ることにより、2-(1-tert-アトキシカルボニル-4-ビペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン 25.7g を得る。

20

【0243】

この化合物 25.5g の 15% 塩酸-エタノール 170mL 懸濁液を室温で5時間攪拌する。析出物を過すことにより、2-(4-ビペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン・塩酸塩 16.0g を得る。

【0244】

(2) 前記(1)で得られる化合物 1.57g と 2-クロロビリミジン 6.44mL のテトラヒドロフラン 15mL-N,N-ジメチルアセトアミド 3mL 溶液にトリエチルアミン 3.13mL を加え、50°C で 12 時間攪拌する。冷却後、反応混合物に飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残液をエーテル-ヘキサンに懸濁し、結晶を取ることにより、2-[1-(2-ビリミジニル)-4-ビペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン 1.50g を得る。(収率: 87%)

30

ついでこの化合物 8.00mL のエタノール 15mL 懸濁液にヒドラジン・一水和物 0.25mL を加え、2時間還流する。冷却後、不溶物を別し、溶媒を減圧留去する。残液を NHシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー [溶媒: クロロホルム-メタノール (500:1)] で精製することにより、4-アミノ-1-(2-ビリミジニル)ビペリジン (表9 参考例 7-1) 4.17mL を得る。

40

【0245】

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表9 参考例 7-2~7-7 の化合物を得る。

【0246】

参考例 8-1~8-7

4-アミノ-4-メチルビペリジン [US 5 821 240 記載の方法にて合成したもの] 2.60mL、2-クロロビリミジン 2.87mL、及び炭酸カリウム 8.58mL のエタノール 2mL 懸濁液を 50°C で 12 時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残液をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー [溶媒: クロロホルム-メタノール-アンモニア水 (300:10:1)] で精製することにより、4-アミノ-4

50

-メチル-N-(2-ヒリミジニル)ビペリシン(表9 参考例8-1)259m^gを得る。

【0247】

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表9 参考例8-2~8-7の化合物を得る。

【0248】

参考例 8-8~8-21

4-アミノ-4-メトキシメチルビペリシン(参考例6-3(2)項)および対応原料化合物を用い、前記参考例8-1と同様に処理して、表9 参考例8-8~8-15の化合物を得る。

10

【0249】

また、4-アミノ-4-ヒドロキシメチルビペリシン・2塩酸塩(参考例6-4)および対応原料化合物を用い、同様に処理して、表9 参考例8-16~8-21の化合物を得る。

【0250】

参考例 8-22~8-23

t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシメチル-ト-1-シクロヘキシルアミン(参考例6-2)1.00gとN-カルボエトキシフルイミド897m^gのテロラヒドロフラン15mLの懸濁液に、トリエチルアミン0.86mLを加え、50℃で5時間加熱する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-1-ヒドロキシメチル-t-4-フルイミド-ト-1-シクロヘキシルアミン1.47gを得る。この化合物1.44gのジオキサン10mL溶液に、4N塩酸/ジオキサン10mLを加え、室温で3時間攪拌する。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、結晶を取する。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより、1-ヒドロキシメチル-ト-4-フルイミド-ト-1-シクロヘキシルアミン(表9 参考例8-22)1.08gを得る。

20

【0251】

また、前記と同様にして、表9 参考例8-23の化合物を得る。

【0252】

参考例 8-24

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-tert-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン500m^g、2-ブロモメチル安息香酸エチルエステル623m^g、トリエチルアミン354m^gのトルエン15mL-クロロホルム1.5mL溶液を100℃で5時間加熱する。冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残りをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-tert-ブトキシカルボニル-tert-trans-4-(1-オキソ-2-イソインドリニル)シクロヘキシルアミン400m^gを得る。

30

【0253】

(2) 前記(1)で得られる化合物380m^gのジオキサン10mL溶液に、4N HCl/ジオキサン10mLを加え、室温で5時間攪拌する。反応液を濃縮した後、残りをジエチルエーテルでトリチュレーションすることにより、tert-trans-4-(1-オキソ-2-イソインドリニル)シクロヘキシルアミン・塩酸塩(表9 参考例 8-24)298m^gを得る。

40

【0254】

参考例 8-25~8-31

N-tert-ブトキシカルボニル-tert-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン500m^gと3-ニトロフルオロ酸無水物540m^gのクロロホルム15mL溶液を1時間還流する。冷却後、カルボニルジイミダゾール756m^gを加え、室温で15時間攪拌する。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水

50

硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残りをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-tert-ブトキシカルボニル-*trans*-4-(1,3-ジオキソ-4-ニトロ-2-イソインドリニル)シクロヘキシリアミン900mgを得る。

【0255】

この化合物885mgのジオキサン10ml懸濁液に4N HCl+ジオキサン溶液10mlを加えて、室温で5時間攪拌する。反応液を濃縮し、残りをジエチルエーテルでトリチュレーションすることにより、*trans*-4-(1,3-ジオキソ-4-ニトロ-2-イソインドリニル)シクロヘキシリアミン・塩酸塩(表9 参考例8-25)700mgを得る。
10

また、対応原料化合物を用い、同様にして、表9 参考例8-26~8-31の化合物を得る。

【0256】

参考例 8-32

塩化トリメリト酸無水物1.5gとメタノール0.803mlのメチレンクロライド20ml溶液に氷冷下トリエチルアミン1.49mlを加えて、室温で3時間攪拌する。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、4-メトキシカルボニルフタル酸無水物1.81gを得る。この化合物を3-ニトロフタル酸無水物に代わる原料として用い、前記参考例8-25と同様にして、*trans*-4-(1,3-ジオキソ-5-メトキシカルボニル-2-イソインドリニル)シクロヘキシリアミン塩酸塩(表9 参考例8-32)を得る。
20

【0257】

参考例 8-33~8-34

塩化トリメリト酸無水物1.0gのメチレンクロライド10ml溶液に、氷冷下ピロリジン354mgとトリエチルアミン577mgを加えて、室温で2時間攪拌する。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、4-(1-ピロリジニル)カルボニルフタル酸無水物1.09gを得る。この化合物を3-ニトロフタル酸無水物に代わる原料として用い、参考例8-25と同様に処理して、*trans*-4-[1,3-ジオキソ-5-(1-ピロリジニル)カルボニル-2-イソインドリニル]シクロヘキシリアミン塩酸塩(表9 参考例8-33)を得る。
30

【0258】

また、前記同様にして、表9 参考例8-34の化合物を得る。

【0259】

参考例 8-35

(1) *trans*-(4-ペンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸15.00gの塩化メチレン150ml中の懸濁液に塩化チオニル5.92mlを加え、4時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンを加えて減圧濃縮する操作を2回行ない、*trans*-4-(ペンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸クロリドを得る。
40

【0260】

(2) 前記(1)で得られる化合物を塩化メチレン70mlの溶液とし、濃アンモニア水60ml-水120mlの水溶液を氷冷下で滴下する。室温で30分攪拌した後、析出する沈殿物を取り、水、2-プロパノール、およびイソプロピルエーテルで洗浄することにより、*trans*-4-(ペンジルオキシカルボニルアミノ)-1-シクロヘキサンカルボキサミド14.17gを得る。

【0261】

(3) 前記(2)で得られる化合物7.00gのアセトニトリル140ml懸濁液に塩化チオニル5.54mlを加え、30分間加熱還流する。反応液を減圧濃縮後、アセトニトリルを加え、さらに減圧濃縮して得られる残り固体にジイソプロピルエーテルを加え、
50

取することにより、*trans*-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-シクロヘキサンカルボニトリル 6.14 g を得る。

【0262】

(4) 前記(3)項で得られる化合物 1.20 g のエタノール 24 ml 中の懸濁液に氷-食塩冷却下で塩化水素ガスを、原料化合物が一旦溶解し、再び沈殿が析出するまで流入する。この反応液を室温で 14 時間攪拌し、減圧濃縮する。得られる残りに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 2 回抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、*trans*-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサン-1-イミド酸エチルエステル 0.93 g を得る。

10

【0263】

(5) 前記(4)で得られる化合物 9.29 g のエタノール 6 ml - 水 1 ml 中の溶液に塩化アンモニウム 16.8 ml を加え室温で 9 時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、トルエンを加えて減圧濃縮する操作を 2 回行なう。得られる残り固体にエタノール 0.8 ml - エーテル 20 ml を加え、取ることにより、

trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-シクロヘキサンカルボキサミジン・塩酸塩 8.59 g を得る。

【0264】

(6) 前記(5)項で得られる化合物 (500 mg) を出発物質とし、Schmidt. らの方法 (Schmidt, H. W. ら, J. Heterocycl. Chem., 第 24 卷、第 1805 頁、1987 年) に従い、エトキシエチレンマロノニトリルと反応させ、*trans*-1-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-(4-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イル)シクロヘキサン (1.86 g) を得る。

20

【0265】

(7) 前記(6)項で得られる化合物 1.74 g のアセトニトリル 7 ml 中の懸濁液に氷冷下ヨウ化トリメチルシリル 2.82 mL を加え室温で 1 時間攪拌する。反応液に氷水を加え、クロロホルムで洗浄後、水層に炭酸カリウムを加えて飽和させ、クロロホルムで 3 回抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、*trans*-4-(4-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イル)シクロヘキシルアミン (表 9 参考例 8-35) 1.05 g を得る。

30

【0266】

参考例 8-36

trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-シクロヘキサンカルボキサミジン・塩酸塩 (参考例 8-35 (5) 項の化合物) (3.48 g) を出発物質とし、Liebermann の方法 (J. Chem. Soc., 第 2305 頁、1952 年) に従ってアセチルアセトンと反応させることにより、*trans*-1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)シクロヘキサン (2.20 g) を得る。

【0267】

この化合物 (2.05 g) を、参考例 8-35 の (7) 項と同様にヨウ化トリメチルシリルで処理することにより、*trans*-4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)シクロヘキシルアミン (表 9 参考例 8-36) (1.29 g) を得る。

40

【0268】

参考例 8-37~8-39

N-tert-ブトキシカルボニル-*trans*-1,4-シクロヘキサンジアミン 5.00 g, 1,4-ジクロロブタン 3.26 g, 炭酸カリウム 8.05 g, ヨウ化ナトリウム 7.0 g, およびエタノール-水 (8 ml - 2 ml) の混合物を 90 ℃で 12 日間する。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた残りをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム-メタノール-アンモニア水 = 100 / 5 / 0.5 から 100 / 10 / 0.5) で精製することにより、N-tert-

50

アトキシカルボニル-*trans*-4-(1-ピロリジニル)シクロヘキシリアルアミン 45
3mℓを得る。

【0269】

この化合物を、酸性条件下で脱保護処理することにより、*trans*-4-(1-ピロリジニル)シクロヘキシリアルアミン(表9 参考例8-37)を得る。

また、前記と同様にして、表9 参考例8-38~8-39の化合物を得る。

【0270】

参考例 8-40

trans-4-(tert-ブロモ-2-クロロ-3-アミノピリジン7.98g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩10.2g、4-ジメチルアミノピリジン6.5g、及びN,N-ジメチルホルムアミド180mLの混合物を室温で15時間する。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水及び饱和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、*trans*-4-tert-ブロモ-2-クロロ-3-ピリジル)シクロヘキサンカルボキサミドを得る。

10

【0271】

参考例 8-41

trans-4-tert-ブロモ-2-クロロ-3-ピリジル)シクロヘキサンカルボキサミド(参考例8-40)500mℓ、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチオ2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド858mℓ、及びテトラヒドロフラン10mLの混合物を60度で18時間攪拌する。不溶物を別した後、液を減圧濃縮する。得られた残液をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒:クロロホルム-メタノール 50:1]で精製する。

20

【0272】

得られた粗結晶をエタノール5mLに懸濁し、4N-塩酸エタノール溶液10mLを加え1.5時間加熱還流する。エタノールを減圧留去した後、残液を水に溶解し、エーテルで洗浄する。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出する。抽出液を水、饱和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、*trans*-4-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)シクロヘキシリアルアミン(表9 参考例8-41)195mℓを得る。

30

【0273】

参考例 8-42

trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸と、2-アミノフェノールを前記参考例8-40と同様に処理して、*trans*-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-(2-ヒドロキシフェニル)シクロヘキサンカルボキサミドを得る。

【0274】

この化合物300mℓ、ピリジニウム-*P*-トルエンスルホナート286mℓ、メタノール6mL、及び1,2-ジクロロメタン6mLの混合物を48時間加熱還流する。反応液に水、酢酸エチルを加え有機層を分離する。抽出液を饱和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残液をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒:クロロホルム]で精製する。

40

【0275】

この化合物150mℓ、10%バラジウム炭素30mℓ、及びメタノール7.5mLの混合物を水素雰囲気下(1気圧)室温にて2時間する。触媒を去し、液を濃縮することにより、*trans*-4-(ベンゾ[d][1,3]オキサゾール-2-イル)シクロヘキシリアルアミン(表9 参考例8-42)63mℓを得る。

【0276】

参考例 8-43

50

(1) 水素化ホウ素ナトリウム 0.74 g をテトラヒドロフラン 35 mL に懸濁し、ここに氷冷下、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を加える。氷冷下そのまま 30 分 した後、*trans*-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 3.60 g のテトラヒドロフラン 90 mL 溶液を氷冷下加える。室温で 2 時間 した後、反応液を氷水にあけ、クロロホルムで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残 をジイソアロビルエーテルに懸濁し、取することで *N*-ベンジルオキシカルボニル-*trans*-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルアミンを得る。

【0277】

(2) 上記(1)で得られる化合物 1.95 g とジメチルスルホキシド 1.45 g のジクロロメタン 35 mL 溶液に -78 ℃ にて塩化オキサリル 0.81 mL をくわえる。-45 ℃ にて 2 時間 した後、-78 ℃ に冷却し、トリエチルアミン 5.62 g のジクロロメタン 5 mL 溶液を加え室温に昇温後 2 時間 する。反応液を水、塩酸水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残 をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1) で精製して *trans*-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルバルデヒドを得る。

【0278】

(3) 塩化チオニル 51.2 mL のジクロロメタン 4 mL 溶液にピリシン 56.8 mL のジクロロメタン 4 mL 溶液を氷冷下滴下し、次いで、前記(2)で得られる化合物 1.53 g を加える。反応混合物を室温で 1 時間 した後、2-アミノベンジルアミン 71.5 mL、次いで酢酸ナトリウム 96.1 mL の水 15 mL 溶液を加える。反応混合物を室温で 1 時間 した後、ジクロロメタンを減圧留去する。残留混合物に 10% - 水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、室温で 30 分 した後、クロロホルムで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残 及び、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン 2.66 g、トルエン 75 mL の混合物を室温で 14 時間 する。反応混合物をクロロホルムで希釈し、10% - 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残 をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒: クロロホルム] で精製し、更に得られた残 をイソアロビルエーテル-ヘキサンの混合溶媒に懸濁し、析出した沈殿を取する。

10

20

30

【0279】

この化合物 36.2 mL をアセトニトリル 7 mL に溶解する。氷冷下、トリメチルシリルヨーシド 42.7 mL を滴下し、室温で 15 分 する。反応混合物にメタノール、水を加えた後、クロロホルムで洗浄する。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、*trans*-4-(キナゾリン-2-イル)シクロヘキシルアミン(表 9 参考例 8-43) 220 mL を得る。

【0280】

参考例 8-44
trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸と、3-(アミノメチルカルボニル)ピリシンを前記参考例 8-40 と同様に処理して、*trans*-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-N-(3-ピリジルカルボニルメチル)シクロヘキサンカルボキサミドを得る。

40

【0281】

この化合物 600 mL、オキシ塩化リン 283 mL、及び N,N-ジメチルホルムアミド 9 mL の混合物を室温で 1 時間 する。反応混合物を水に注ぎ、重曹水でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残 をジエチルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を取する。

【0282】

50

この化合物 350m^g、10% パラジウム炭素 70m^g、及びメタノール 17.5mL の混合物を水素雰囲気下(1気圧)室温にて20時間する。触媒を去し、液を濃縮することにより、trans-4-[5-(3-ヒリジル)-1,3-オキサゾール-2-イル]シクロヘキシリルアミン(表9 参考例8-44) 211m^gを得る。

【0283】

参考例 8-45~8-56

4-tertセトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサン(参考例6-1の化合物(3))と、対応原料化合物(アミン化合物)を、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下に、室温で16時間して反応させた後、酸処理を行って保護基(セトキシカルボニル基)を除去することにより、表9 参考例8-45~8-56の化合物を得る。

10

【0284】

参考例 8-57~8-59

7-4-tertセトキシカルボニルアミノ-4-メチルトートシクロヘキシリルアミン(前記参考例6-1の(5)項で得られる化合物)800m^gをテトラヒドロフラン2mL、ホルマリン0.5mLの混合溶媒に溶解したものに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム418m^gを加え、室温で16時間した後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶媒：クロロホルム-メタノール-アンモニア水(50:1:0.1110:1:0.1)]で精製する。

20

【0285】

この化合物を4N塩酸-ジオキサン2mL、エタノール2mL中で8時間後、反応液を濃縮し、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、7-ジメチルアミノ-1-メチルトートシクロヘキシリルアミン(表9 参考例8-57)55m^gを得る。

【0286】

また、同様にして、表9 参考例8-58~8-59の化合物を得る。

【0287】

参考例 9-1~9-3

トリホスゲン1.04gの塩化メチレン10mL溶液に、N-エトキシカルボニルビペラジン1.59gおよびトリエチルアミン1.4mLの塩化メチレン10mL溶液を氷冷下加え、そのまま15分攪拌する。これに、4-tertセトキシカルボニルアミノビペラジン1.00gおよびトリエチルアミン0.77mLの塩化メチレン10mL溶液を氷冷下加え、室温で終夜攪拌する。反応液を氷水にあけ、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル：ヘキサン=4:1]で精製し、4-tertセトキシカルボニルアミノ-1-(4-エトキシカルボニル-1-ビペラジニル)カルボニルビペラジン0.94gを得る。

30

【0288】

この化合物0.60gを塩化メチレン6mLに溶解し、トリフルオロ酢酸2mLを加え室温で3時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、残をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶媒：クロロホルム：メタノール=100:1]で精製し、4-アミノ-1-(4-エトキシカルボニル-1-ビペラジニル)カルボニルビペラジン(表10 参考例9-1)0.42gを得る。

40

【0289】

また、4-tertセトキシカルボニルアミノビペラジンおよび対応原料化合物を用い、前記と同様に処理して、表10 参考例9-2~9-3の化合物を得る。

【0290】

参考例 9-4~9-5

(1) 水酸化カリウム水溶液(4g KOH / 10mL水)とエーテル27mLの懸

50

濁液にN-ニトロソメチルウレアを氷冷下滴下する。滴下終了後、反応液のエーテル層を分取し、水酸化カリウムを加え、冷蔵庫で3時間放置する。このジアゾメタンのエーテル溶液に、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸クロリド(参考例8-35(1)項で得られる化合物)2.00gを徐々に加え、室温で2時間する。析出した結晶を取り、エーテルで洗浄することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-(ジアゾアセチル)シクロヘキシルアミン1.63gを得る。

【0291】

(2) 前記(1)で得られる化合物800mgのジオキサン8ml懸濁液に、モルホリンおよび硝酸銀の水溶液(100mg / 1ml)を加え、室温で1時間、ついで60℃で30分間する。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた残をエーテルに懸濁し、析出した沈殿を取りすることにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-(モルホリノカルボニルメチル)シクロヘキシルアミン741mgを得る。

10

【0292】

この化合物(850mg)と10%バラジウム炭素70mgのメタノール4ml懸濁液を水素雰囲気下、室温常圧にて3時間する。触媒を去し、液を濃縮することにより、trans-4-(モルホリノカルボニルメチル)シクロヘキシルアミン(表10参考例9-4)を得る。

20

【0293】

(3) 前記(1)で得られる化合物1.00gの塩化メチレン10ml溶液に氷冷下1N塩酸エーテル溶液10mlを加え、室温にて4時間する。反応液に飽和重曹水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-(クロロアセチル)シクロヘキシルアミンを得る。

この化合物(400mg)、モルホリン1.12gおよび塩化メチレン6mlの混合溶液を室温で終夜する。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた残をエーテルに懸濁し、析出した沈殿を取りすることにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-(モルホリノメチルカルボニル)シクロヘキシルアミン417mgを得る。

30

【0294】

この化合物と10%バラジウム炭素72mgのメタノール4ml懸濁液を水素雰囲気下、室温常圧にて1時間する。触媒を去し、液を濃縮することにより、trans-4-(モルホリノメチルカルボニル)シクロヘキシルアミン(表10参考例9-5)を得る。

【0295】

参考例 9-6~9-7

文献(Johnston, J. Med. Chem., 1971年、第14巻、第600-614頁)記載の方法に従い、trans-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチル・塩酸塩(参考例9-6)およびcis-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチル・塩酸塩(参考例9-7)を合成する。

40

【0296】

参考例 9-8~9-12

trans-4-(tert-アブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノール1.0gとベンジルプロミド873mgのテトラヒドロフラン6mL溶液に60%水素化ナトリウム204mgを徐々に加え、さらにジメチルスルホキシド0.5mLを加えた後、70℃で2時間する。反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残をシリカゲル

50

カラムクロマトグラフィー〔溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（4:1）〕に供し、得られた粉末結晶を酢酸エチル-ヘキサン混合溶液に懸濁し、取することで、*trans*-1-*tert*-アブトキシカルボニルアミノ-4-（ベンジルオキシ）シクロヘキサンを得る。

【0297】

この化合物のエタノール懸濁液に2N塩酸-ジオキサン溶液を加え、室温で18時間攪して脱保護することにより、*trans*-4-（ベンジルオキシ）シクロヘキシリルアミン・塩酸塩（参考例9-8）を得る。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表10 参考例9-9～9-12の化合物を得る。

【0298】

10

参考例 9-18

N-*tert*-セーブトキシカルボニル-*trans*-4-（2-アロペニ-1-イルオキシ）シクロヘキシリルアミン（参考例9-11の化合物）204mgをメタノール10mlに溶解する。10%バラジウム炭素44mgを加え、常圧の水素雰囲気下、室温で2日間する。触媒をろ去後、溶媒を留去し、残液をトリフルオロ酢酸2ml中で3時間する。溶媒を留去し、残液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、*trans*-4-（プロポキシ）シクロヘキシリルアミン（表10 参考例9-18）102mgを得る。

【0299】

参考例 9-14～9-29

20

(1) 水素化ホウ素ナトリウム9.33gをテトラヒドロフラン200mlに懸濁し、これに氷冷下、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を加える。氷冷下そのまま30分攪拌した後、*trans*-4-（*tert*-セーブトキシカルボニルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸40gのテトラヒドロフラン150ml溶液を氷冷下加える。室温で4時間攪拌した後、反応液を氷水にあけ、クロロホルムで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残液を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、N-*tert*-セーブトキシカルボニル-*trans*-4-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシリルアミン20gを得る。

【0300】

30

(2) 上記(1)で得られる化合物および対応原料化合物を用い、参考例9-8と同様にして、表10 参考例9-14～9-29の化合物を得る。

【0301】

参考例 9-30～9-38

(1) *trans*-4-（*tert*-セーブトキシカルボニルアミノ）シクロヘキサノール5.00gの塩化メチレン懸濁液にトリエチルアミン4.86ml、メタンスルホニルクロリド3.09gを0℃で加え10分間攪拌する。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去する。残液を酢酸エチル-イソアロビルエーテル混合溶媒に懸濁し、取ることで*trans*-4-*tert*-セーブトキシカルボニルアミノシクロヘキシリルメタンスルホナート6.19gを得る。

40

【0302】

(2) 2-メルカフトピリジン-5-カルボニトリルのジメチルホルムアミド10ml溶液に、60%水素化ナトリウム0.818gを氷冷下に加え室温で1時間攪拌する。これに前記(1)で得られる化合物2.00gを加え室温で終夜、80℃で8時間攪拌し、放冷して室温に戻した。反応液に水、酢酸エチルを加え有機層を分離し、抽出液を水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残液をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー〔溶媒：酢酸エチル-ヘキサン（1:6）〕で精製し、c.i.S-1-*tert*-セーブトキシカルボニルアミノ-4-（5-シアノ-2-ピリジルチオ）シクロヘキサン0.977gを得る。

【0303】

50

この化合物 0.977g をクロロホルムに溶解し、4N-塩酸ジオキサン溶液4mlを加え、室温にて4時間攪拌する。反応液に少量のメタノールを加え目的物を結晶化させた後、溶媒を濃縮乾固する。残りをメタノール-ジイソアロヒルエーテルの混合溶媒に懸濁し、取ることで、cis-4-(5-シアノ-2-ピリジルチオ)シクロヘキシリアルミン(表10 参考例9-30) 0.787gを得る。

【0304】

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表10 参考例9-31~9-33の化合物を得る。

【0305】

参考例 10-1

(1) 5-ニトロイソインドリン42.8gを炭酸カリウム水溶液(炭酸カリウム108g、水200ml)に加えた懸濁液へ、塩化クロロアセチル31.2mlの酢酸エチル200ml溶液を0℃にて1時間かけて滴下する。0℃にてさらに45分間攪拌後、析出物を取する。得た固体を酢酸エチル中で活性炭処理を行った後、再結晶することにより2-クロロアセチル-5-ニトロイソインドリンを得る。

10

【0306】

(2) 前記(1)で得られる化合物1.21g、N-tert-ブロトキシカルボニル-*trans*-1,4-シクロヘキサンジアミン1.07gおよび炭酸カリウム1.39gをN,N-ジメチルホルムアミド10ml中室温で20時間攪拌する。反応液を水に注ぎ析出する固体を取り、水洗、乾燥した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒、クロロホルム-メタノール=98:2~95:5)で精製することにより、N-tert-ブロトキシカルボニル-*trans*-4-[(5-ニトロ-2-イソインドリニル)カルボニルメチルアミノ]シクロヘキシリアルミンを得る。この化合物284mgをトリフルオロ酢酸3mlに溶解し室温で2時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残りを10%水酸化ナトリウムで塩基性にした後クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮することにより、*trans*-4-[(5-ニトロ-2-イソインドリニル)カルボニルメチルアミノ]シクロヘキシリアルミン(表11 参考例10-1)を得る。

20

【0307】

参考例 10-2~10-13

N-tert-ブロトキシカルボニル-*trans*-1,4-シクロヘキサンジアミン1g、3-ピリジンカルボン酸63.2mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド1.07g、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール75.7mg、のN,N-ジメチルホルムアミド10ml溶液を室温で24時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをジエチルエーテルで洗浄することにより、N-tert-ブロトキシカルボニル-*trans*-4-(3-ピリジルカルボニルアミノ)シクロヘキシリアルミンを得る。この化合物1.27gと15%塩酸-エタノール溶液13mlの混合物を50℃で2時間攪拌する。冷却後、析出物を過し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、*trans*-4-(3-ピリジルカルボニルアミノ)シクロヘキシリアルミン・2塩酸塩(表11 参考例10-2)1.12gを得る。

30

【0308】

また、対応原料化合物を用い、同様にして、表11 参考例10-3~10-4の化合物を得る。

40

【0309】

また、*cis*-4-tert-ブロトキシカルボニルアミノ-4-メチル-*cis*-1-シクロヘキシリアルミン(参考例6-1(5)項または(6)項の化合物)と対応原料化合物を用い、同様にして、表11 参考例10-5~10-10の化合物を得る。(但し、生成する塩酸塩を炭酸カリウム水溶液で処理してフリー体とする。)

また、*cis*-4-tert-ブロトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシメチル-*cis*-1-シクロヘキシリアルミン(参考例6-2)と対応原料化合物を用い、同様にして、

50

表11 参考例10-11~10-13の化合物を得る。

【0310】

参考例 10-14~10-17

(1) 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンノン16.93gとN-メチルベンジルアミン10.55mlの塩化メチレン160ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム19.08gを氷冷化で加え、室温で14時間攪拌する。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残りをヘキサンに懸濁し、取る。この母液を濃縮し、残りをNH₂-シリカゲルクロマトグラフィー、[溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(97:3-83:17)]で精製し、さらに残りをヘキサンに懸濁して取ることで、先に取したものと合わせて、N'-ベンジル-N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-*trans*-1,4-シクロヘキサンジアミン13.55gを得る。
10

【0311】

この化合物13.58gと水酸化パラジウム-炭素2.00gのメタノール中の懸濁液を常圧、室温で5時間かけて接触水素添加する。触媒を去し、液を減圧濃縮することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-*trans*-1,4-シクロヘキサンジアミン9.93gを得る。

【0312】

(2) 前記(1)で得られる化合物500mg、2-ピラジンカルボン酸326mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール355mg、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート997mg、N-メチルモルホリン578μl、およびN,N-ジメチルホルムアミド11mlの混合物を室温で14時間攪拌する。反応液に水、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

得られる残りをジイソプロピルエーテルに懸濁し、取ることにより、N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-N'-(2-ピラジニルカルボニル)-*trans*-1,4-シクロヘキサンジアミンを得る。
20

【0313】

ついで、この化合物420mgをジオキサン6mlに溶解し、4N塩酸-ジオキサン5mlを加えて室温で15時間攪拌する。反応液をエーテルで希釈し、析出した沈殿を取、エーテル洗浄することにより粉末を得る。得られた粉末を水に溶解した水溶液を炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、N-メチル-N-(2-ピラジニルカルボニル)-*trans*-1,4-シクロヘキサンジアミン(表11 参考例10-14)を得る。
30

【0314】

また、(1)で得られる化合物および対応原料化合物(カルボン酸化合物)を用い前記と同様にして、表11の参考例10-15~10-17の化合物を得る。

【0315】

参考例10-18~10-20

N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-*trans*-1,4-シクロヘキサンジアミン(参考例10-14の(1))500mgとトリエチルアミン763μlの塩化メチレン溶液にメタンスルホニルクロリド254μlを加え、室温で14時間攪拌する。反応液に水、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残りをジイソプロピルエーテルに懸濁し、取ることにより、N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-N'-メチルスルホニル-*trans*-1,4-シクロヘキサンジアミンを得る。ついで、この化合物を、塩酸で処理して、N-メチル-N-メチルスルホニル-*trans*-1,4-シクロヘキ
40

サンジアミン（表11 参考例10-18）を得る。

【0316】

また、対応原料化合物（塩化物）を用い、前記と同様にして、表11の参考例10-19～10-20の化合物を得る。

【0317】

以下の表1～表11には、上記製造例および参考例の化合物の化学構造式および物性値などを示す。（表中、「Me」はメチル基を表す。また、表中、MS・APCI (m/z) は、質量分析値（大気圧化学イオン化マススペクトル）を表す。）

また、以下の表12には、上記実験例の結果を示す。

【0318】

【表1】

表 1 (その1)

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
1-1		N	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 315 [M+H]+	10
1-2		N	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 499 [M+H]+	
1-3		N	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 349 [M+H]+	
1-4		N	H	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 359 [M+H]+	20
1-5		N	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 339 [M+H]+	
1-6		N	H	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 359 [M+H]+	
1-7		N	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 339 [M+H]+	30
1-8		N	Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 353 [M+H]+	
1-9		N	Me	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 373 [M+H]+	
1-10		N	Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 353 [M+H]+	40
1-11		N	Me	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 329 [M+H]+	

【0319】

【表2】

表 1 (その2)

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
1-12		N	Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 329 [M+H]+	10
1-13		N	Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 407, 409 [M+H]+	
1-14		N	Me	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 329 [M+H]+	
1-15		N	CH ₂ OMe	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 403 [M+H]+	
1-16		N	CH ₂ OMe	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 383 [M+H]+	20
1-17		N	CH ₂ OMe	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 403 [M+H]+	
1-18		N	CH ₂ OMe	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 383 [M+H]+	
1-19		N	CH ₂ OMe	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 359 [M+H]+	30
1-20		N	CH ₂ OMe	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 359 [M+H]+	
1-21		N	CH ₂ OMe	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 393 [M+H]+	
1-22		N	CH ₂ OMe	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 359 [M+H]+	

【0320】

【表3】

40

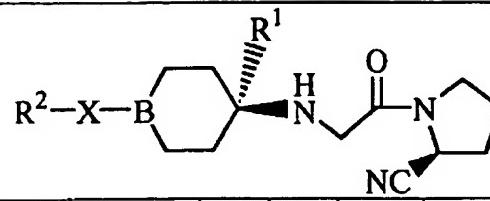
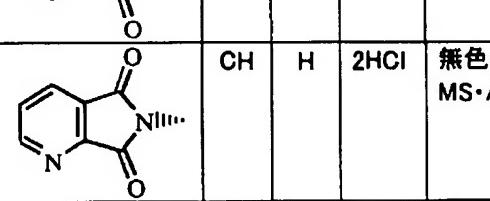
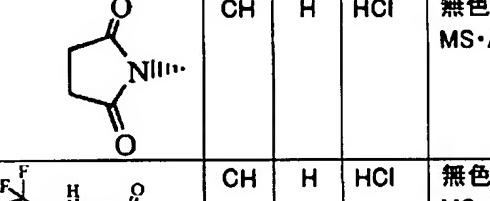
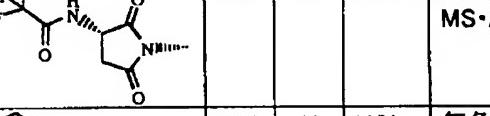
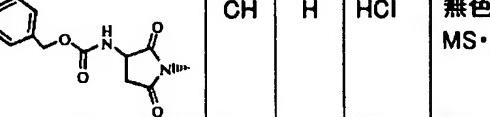
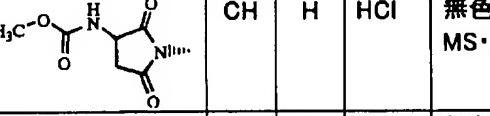
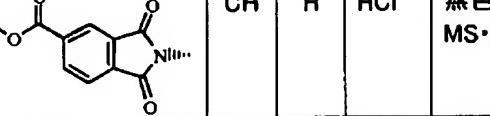
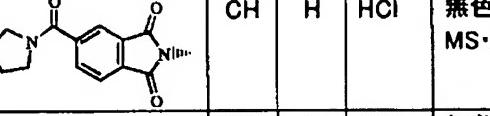
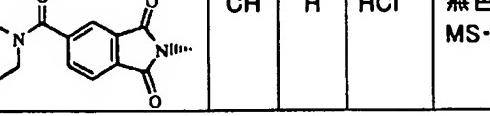
表 1 (その3)

製造例番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
1-23		N	CH ₂ OH	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 369 [M+H] ⁺	10
1-24		N	CH ₂ OH	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 345 [M+H] ⁺	
1-25		N	CH ₂ OH	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 345 [M+H] ⁺	
1-26		N	CH ₂ OH	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 389 [M+H] ⁺	20
1-27		N	CH ₂ OH	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 369 [M+H] ⁺	
1-28		N	CH ₂ OH	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 389 [M+H] ⁺	
1-29		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 381 [M+H] ⁺	30
1-30		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 367 [M+H] ⁺	
1-31		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 426 [M+H] ⁺	40

【0821】

【表4】

表1 (その4)

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
1-32		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 395 [M+H] ⁺	10
1-33		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 382 [M+H] ⁺	
1-34		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 333 [M+H] ⁺	20
1-35		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 444 [M+H] ⁺	
1-36		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 482 [M+H] ⁺	30
1-37		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 406 [M+H] ⁺	
1-38		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 439 [M+H] ⁺	
1-39		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 478 [M+H] ⁺	40
1-40		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 492 [M+H] ⁺	

【0322】

【表5】

表1 (その5)

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					10	20
1-41		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 354 [M+H] ⁺	30
1-42		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 342 [M+H] ⁺	30
1-43		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 305 [M+H] ⁺	30
1-44		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 321 [M+H] ⁺	30
1-45		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 353 [M+H] ⁺	30
1-46		CH	H	2HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 370 [M+H] ⁺	30
1-47		CH	H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 353 [M+H] ⁺	30
1-48		CH	H	2HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 364 [M+H] ⁺	30
1-49		CH	H	2HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 380 [M+H] ⁺	30
1-50		CH	CH ₂ OH	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 411 [M+H] ⁺	30
1-51		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 319 [M+H] ⁺	30

【0323】

【表6】

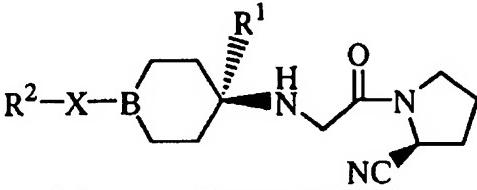
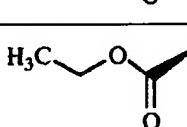
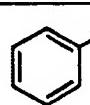
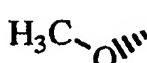
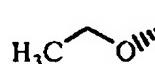
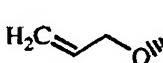
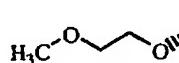
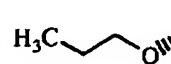
表 1 (その6)

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
1-52		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 304 [M+H] ⁺	10
1-53		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 381 [M+H] ⁺	
1-54		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 293 [M+H] ⁺	
1-55		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 307 [M+H] ⁺	20
1-56		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 321 [M+H] ⁺	
1-57		CH	Me	3HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 384 [M+H] ⁺	
1-58		N	H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 421 [M+H] ⁺	30
1-59		N	H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 350 [M+H] ⁺	
1-60		N	H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 308 [M+H] ⁺	
1-61		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 363 [M+H] ⁺	
1-62		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 363 [M+H] ⁺	40

【0324】

【表7】

表 1 (その7)

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
1-63		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 308 [M+H] ⁺	10
1-64		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 308 [M+H] ⁺	
1-65		CH	H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 342 [M+H] ⁺	20
1-66		CH	H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 266 [M+H] ⁺	
1-67		CH	H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 280 [M+H] ⁺	
1-68		CH	H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 292 [M+H] ⁺	30
1-69		CH	H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 310 [M+H] ⁺	
1-70		CH	H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 294 [M+H] ⁺	

【0325】

【表 8】

表 1 (その8)

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
1-71		CH	H	2HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):388 [M+H]+	10
1-72		CH	H	2HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):388 [M+H]+	
1-73		CH	H	2HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):368 [M+H]+	
1-74		CH	H	2HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):368 [M+H]+	
1-75		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):412 [M+H]+	
1-76		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):344 [M+H]+	
1-77		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):378 [M+H]+	
1-78		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):385 [M+H]+	
1-79		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):397 [M+H]+	
1-80		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):401 [M+H]+	
1-81		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):381 [M+H]+	40

【0326】

【表9】

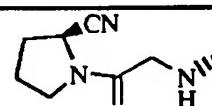
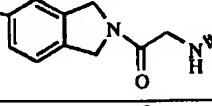
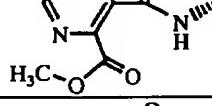
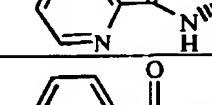
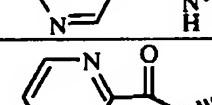
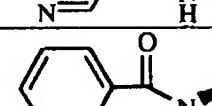
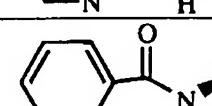
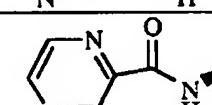
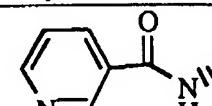
表 1 (その9)

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	10
1-82		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 367 [M+H] ⁺	
1-83		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 367 [M+H] ⁺	
1-84		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 387 [M+H] ⁺	
1-85		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 387 [M+H] ⁺	20
1-86		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 423 [M+H] ⁺	
1-87		CH	H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 390 [M+H] ⁺	
1-88		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 413 [M+H] ⁺	30
1-89		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 370 [M+H] ⁺	
1-90		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 378 [M+H] ⁺	

【0327】

【表10】

表 1 (その10)

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
1-91		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 387 [M+H]+	10
1-92		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 455 [M+H]+	
1-93		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 414 [M+H]+	
1-94		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 370 [M+H]+	
1-95		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 370 [M+H]+	
1-96		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 371 [M+H]+	
1-97		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 370 [M+H]+	
1-98		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 370 [M+H]+	
1-99		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 371 [M+H]+	
1-100		CH	CH ₂ OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 386 [M+H]+	

【0328】
【表11】

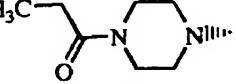
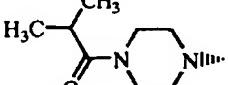
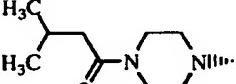
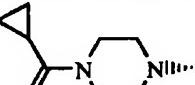
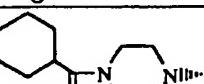
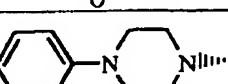
表 1 (その11)

製造例番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
1-101		CH	CH_2OH	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 387 [M+H]+	10
1-102		CH	CH_2OH	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 420 [M+H]+	
1-103		CH	H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 371 [M+H]+	
1-104		CH	H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 370 [M+H]+	20
1-105		CH	H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 370 [M+H]+	
1-106		CH	H	2HCl	未精製粉末 MS·APCI(m/z) : 406 [M+H]+	30
1-107		CH	H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 378 [M+H]+	
1-108		CH	H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 343 [M+H]+	
1-109		CH	H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 419 [M+H]+	40

【0329】

【表12】

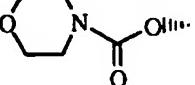
表 2

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
2-1		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 335 [M+H] ⁺	10
2-2		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 335 [M+H] ⁺	
2-3		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 376 [M+H] ⁺	
2-4		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 390 [M+H] ⁺	20
2-5		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 404 [M+H] ⁺	
2-6		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 418 [M+H] ⁺	
2-7		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 402 [M+H] ⁺	
2-8		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 444 [M+H] ⁺	30
2-9		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 410 [M+H] ⁺	

【0330】

【表13】

表 3

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
3		CH	H	HCl	無色結晶 融点:213°C~(分解)	40

【0331】

【表14】

表 4 (その1)

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など
4-1		N	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 370 [M+H]+
4-2		N	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 356 [M+H]+
4-3		N	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 336 [M+H]+
4-4		N	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 337 [M+H]+
4-5		N	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 351 [M+H]+
4-6		N	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 295 [M+H]+
4-7		N	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 357 [M+H]+
4-8		N	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 391 [M+H]+
4-9		N	H	HCl	無色結晶 融点: 95-98°C
4-10		N	H	HCl	褐色粉末 MS·APCI(m/z): 403 [M+H]+

10

20

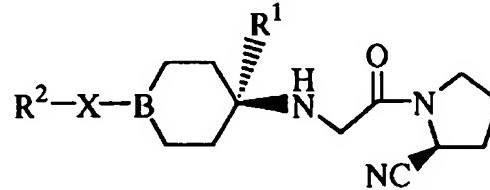
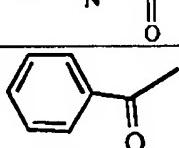
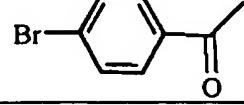
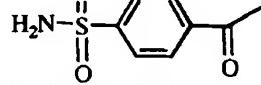
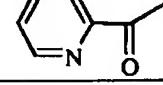
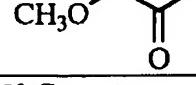
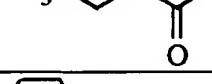
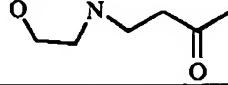
30

40

【0332】

【表15】

表 4 (その2)

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
4-11		N	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 392 [M+H]+	10
4-12		N	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 341 [M+H]+	
4-13		N	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 419 [M+H]+	
4-14		N	H	フリ 一体	無色結晶 融点: 135-140°C MS·APCI(m/z): 420 [M+H]+	20
4-15		N	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 342 [M+H]+	
4-16		N	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 347 [M+H]+	
4-17		N	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 309 [M+H]+	30
4-18		N	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 307 [M+H]+	
4-19		N	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 378 [M+H]+	

【0333】

【表 16】

40

表 5 (その1)

製造例 番号	R^2-X-B	R ¹	物性値など		
			B	R ¹	塩
5-1		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):370 [M+H] ⁺
5-2		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):395 [M+H] ⁺
5-3		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):350 [M+H] ⁺
5-4		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):(ESI) 351 [M+H] ⁺
5-5		CH	H	HCl	褐色粉末 MS·APCI(m/z):(ESI) 363 [M-H] ⁻
5-6		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):309 [M+H] ⁺
5-7		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):371 [M+H] ⁺
5-8		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):384 [M+H] ⁺
5-9		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):322 [M+H] ⁺
5-10		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):364 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【0334】
【表17】

表 5 (その2)

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
5-11		CH	H	HCl	褐色粉末 MS·APCI(m/z): 405 [M+H]+	10
5-12		CH	H	HCl	褐色粉末 MS·APCI(m/z): 329 [M+H]+	
5-13		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 356 [M+H]+	
5-14		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 356 [M+H]+	20
5-15		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 434, 436 [M+H]+	
5-16		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 390 [M+H]+	
5-17		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 371 [M+H]+	30
5-18		CH	H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z): 357 [M+H]+	
5-19		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 406 [M+H]+	
5-20		CH	H	HCl	褐色粉末 MS·APCI(m/z): 376 [M+H]+	40

【0335】

【表18】

表 5 (その3)

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
5-21		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 401 [M+H] ⁺	10
5-22		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 360 [M+H] ⁺	
5-23		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 415 [M+H] ⁺	20
5-24		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 319 [M+H] ⁺	
5-25		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 437 [M+H] ⁺	
5-26		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 370 [M+H] ⁺	30
5-27		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 376 [M+H] ⁺	
5-28		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 392 [M+H] ⁺	
5-29		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 385 [M+H] ⁺	40
5-30		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 293 [M+H] ⁺	

【0336】

【表19】

表 5 (その4)

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
5-31		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS·APCI(m/z) : 370 [M+H]+	10
5-32		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS·APCI(m/z) : 370 [M+H]+	
5-33		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS·APCI(m/z) : 416 [M+H]+	
5-34		CH	H	HCl	無色アモルファス MS·APCI(m/z) : 371 [M+H]+	20
5-35		CH	H	HCl	無色アモルファス MS·APCI(m/z) : 387 [M+H]+	
5-36		CH	H	HCl	無色アモルファス MS·APCI(m/z) : 385 [M+H]+	
5-37		CH	H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 421 [M+H]+	30
5-38		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS·APCI(m/z) : 387 [M+H]+	
5-39		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS·APCI(m/z) : 367 [M+H]+	

【0337】

【表20】

表 6

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
6-1		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 377 [M+H] ⁺	10
6-2		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 389 [M+H] ⁺	
6-3		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 343 [M+H] ⁺	
6-4		CH	H	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 387 [M+H] ⁺	20

【0388】

【表21】

表 7

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
7-1		N	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 333 [M+H] ⁺	10
7-2		N	H	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 377 [M+H] ⁺	
7-3		N	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 357 [M+H] ⁺	
7-4		N	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 411 [M+H] ⁺	20
7-5		N	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 367 [M+H] ⁺	
7-6		N	Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 371 [M+H] ⁺	
7-7		N	Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 347 [M+H] ⁺	
7-8		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 374 [M+H] ⁺	30
7-9		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 374 [M+H] ⁺	
7-10		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 394 [M+H] ⁺	40

【0339】

【表22】

表 8

製造例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
					物性値など	
8-1		CH	H	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 405 [M+H]+	10
8-2		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 385 [M+H]+	
8-3		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 439 [M+H]+	
8-4		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 395 [M+H]+	20
8-5		CH	H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 407 [M+H]+	
8-6		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 361 [M+H]+	
8-7		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 388 [M+H]+	30
8-8		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 388 [M+H]+	

【0840】

【表23】

表 9 (その1)

参考例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
7-1		N	H	フリー 体	無色結晶 融点: 76-79°C	10
7-2		N	H	2HCl	無色結晶 融点: 251-256°C	
7-3		N	H	フリー 体	無色結晶 融点: 68-71°C	
7-4		N	H	フリー 体	無色結晶 融点: 113-115°C	
7-5		N	H	フリー 体	無色結晶 融点: 54-56°C	
7-6		N	H	フリー 体	黄色油状 MS·APCI(m/z): 223 [M+H]+	20
7-7		N	H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z): 203 [M+H]+	
8-1		N	Me	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 193 [M+H]+	
8-2		N	Me	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 217 [M+H]+	30
8-3		N	Me	フリー 体	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 237 [M+H]+	
8-4		N	Me	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 217 [M+H]+	
8-5		N	Me	フリー 体	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 237 [M+H]+	
8-6		N	Me	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 271, 273 [M+H]+	40
8-7		N	Me	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 193 [M+H]+	

【0341】
【表24】

表 9 (その2)

参考例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など
8-8		N	CH ₂ OMe	フリー 体	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 267 [M+H] ⁺
8-9		N	CH ₂ OMe	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 247 [M+H] ⁺
8-10		N	CH ₂ OMe	フリー 体	黄色液体 MS·APCI(m/z) : 267 [M+H] ⁺
8-11		N	CH ₂ OMe	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z) : 247 [M+H] ⁺
8-12		N	CH ₂ OMe	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z) : 223 [M+H] ⁺
8-13		N	CH ₂ OMe	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z) : 223 [M+H] ⁺
8-14		N	CH ₂ OMe	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 223 [M+H] ⁺
8-15		N	CH ₂ OMe	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 257 [M+H] ⁺
8-16		N	CH ₂ OH	フリー 体	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 235 [M+H] ⁺
8-17		N	CH ₂ OH	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z) : 233 [M+H] ⁺
8-18		N	CH ₂ OH	フリー 体	黄色油状物 MS·APCI(m/z) : 253 [M+H] ⁺
8-19		N	CH ₂ OH	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 233 [M+H] ⁺
8-20		N	CH ₂ OH	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 209 [M+H] ⁺
8-21		N	CH ₂ OH	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 209 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【0342】
【表25】

表 9 (その3)

参考例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など
8-22		CH	CH ₂ OH	HCl	無色固体 融点: 265-267°C
8-23		CH	H	HCl	無色固体 融点: >300°C MS·APCI(m/z): 245 [M+H] ⁺
8-24		CH	H	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 231 [M+H] ⁺
8-25		CH	H	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 290 [M+H] ⁺
8-26		CH	H	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 259 [M+H] ⁺
8-27		CH	H	2HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 246 [M+H] ⁺
8-28		CH	H	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 197 [M+H] ⁺
8-29		CH	H	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 308 [M+H] ⁺
8-30		CH	H	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 346 [M+H] ⁺
8-31		CH	H	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 270 [M+H] ⁺
8-32		CH	H	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 303 [M+H] ⁺

10

20

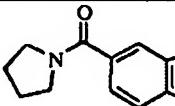
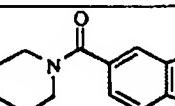
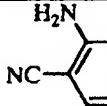
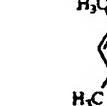
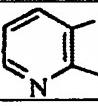
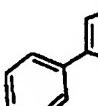
30

40

【0343】

【表26】

表 9 (その4)

参考例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など
8-33		CH	H	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z):342 [M+H]+
8-34		CH	H	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z):356 [M+H]+
8-35		CH	H	フリー 体	無色結晶 融点:181~184°C MS·APCI(m/z):218 [M+H]+
8-36		CH	H	フリー 体	微褐色油状物 MS·APCI(m/z):206 [M+H]+
8-37		CH	H	2HCl	淡褐色結晶 融点:>300°C MS·APCI(m/z):168 [M+H]+
8-38		CH	H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):185 [M+H]+
8-39		CH	H	2HCl	無色結晶 融点:>300°C MS·APCI(m/z):217 [M+H]+
8-41		CH	H	フリー 体	黄色粉末 MS·APCI(m/z):234 [M+H]+
8-42		CH	H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z):217 [M+H]+
8-43		CH	H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z):228 [M+H]+
8-44		CH	H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z):244 [M+H]+

10

20

30

【0344】

40

【表27】

表 9 (その5)

参考例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など
8-45		CH	Me	2HCl	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 183 [M+H]+
8-46		CH	Me	3HCl	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 248 [M+H]+
8-47		CH	Me		
8-48		CH	Me		
8-49		CH	Me		
8-50		CH	Me		
8-51		CH	Me		
8-52		CH	Me		
8-53		CH	Me		
8-54		CH	Me	2HCl	
8-55		CH	Me	フリ 一体	油状
8-56		CH	Me	フリ 一体	油状
8-57		CH	Me	フリ 一体	粉末 MS·APCI(m/z): 257 [M+H]+
8-58		CH	Me	フリ 一体	精製粉末 MS·APCI(m/z): 271 [M+H]+
8-59		CH	Me	フリ 一体	精製油状 MS·APCI(m/z): 285 [M+H]+

10

20

30

40

【0345】

【表28】

表 10 (その1)

参考例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
9-1		N	H	フリー体	無色油状物 MS·APCI(m/z) : 285 [M+H]+	10
9-2		N	H	フリー体	無色油状物 MS·APCI(m/z) : 214 [M+H]+	
9-3		N	H	フリー体	無色油状物 MS·APCI(m/z) : 172 [M+H]+	
9-4		CH	H	フリー体		20
9-5		CH	H	フリー体		
9-6		CH	H	HCl		
9-7		CH	H	HCl		
9-8		CH	H	フリー体	油状 MS·APCI(m/z) : 268 [M+H]+	30
9-9		CH	H	フリー体	油状 MS·APCI(m/z) : 130 [M+H]+	
9-10		CH	H	フリー体	油状 MS·APCI(m/z) : 144 [M+H]+	
9-11		CH	H	フリー体	油状 MS·APCI(m/z) : 156 [M+H]+	
9-12		CH	H	フリー体	油状 MS·APCI(m/z) : 174 [M+H]+	40
9-13		CH	H	フリー体	油状 MS·APCI(m/z) : 158 [M+H]+	

【0346】
【表29】

表 10 (その2)

参考例番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など
9-14		CH	H	フリー体	黄色結晶 融点: 89-90°C MS·APCI(m/z): 252 [M+H]+
9-15		CH	H	フリー体	淡黄色結晶 融点: 133-134°C MS·APCI(m/z): 252 [M+H]+
9-16		CH	H	フリー体	無色結晶 融点: 64-65°C MS·APCI(m/z): 232 [M+H]+
9-17		CH	H	フリー体	無色結晶 融点: 124-126°C MS·APCI(m/z): 232 [M+H]+
9-18		CH	H	フリー体	黄色結晶 融点: 46-49°C MS·APCI(m/z): 276 [M+H]+
9-19		CH	H	フリー体	無色結晶 融点: 57-59°C MS·APCI(m/z): 208 [M+H]+
9-20		CH	H	フリー体	淡黄色油状物 MS·APCI(m/z): 242, 244 [M+H]+
9-21		CH	H	フリー体	淡黄色結晶 融点: 115-116°C MS·APCI(m/z): 249 [M+H]+
9-22		CH	H	フリー体	無色結晶 融点: 111-112°C MS·APCI(m/z): 261 [M+H]+
9-23		CH	H	フリー体	無色結晶 融点: 121-122°C MS·APCI(m/z): 265, 267 [M+H]+
9-24		CH	H	フリー体	黄色油状物 MS·APCI(m/z): 245 [M+H]+
9-25		CH	H	フリー体	黄色油状物 MS·APCI(m/z): 231 [M+H]+
9-26		CH	H	フリー体	黄色油状物 MS·APCI(m/z): 231 [M+H]+

10

20

30

40

【0347】
【表30】

表 10 (その3)

参考例番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など
9-27		CH	H	フリー体	黄色油状物 MS・APCI(m/z): 251 [M+H]+
9-28		CH	H	フリー体	黄色結晶 融点: 86-87°C MS・APCI(m/z): 251 [M+H]+
9-29		CH	H	フリー体	無色結晶 融点: 126-127°C MS・APCI(m/z): 286, 288 [M+H]+
9-30		CH	H	フリー体	無色結晶 融点: 325-326°C(分解)
9-31		CH	H	HCl	黄色結晶 融点: 328-329°C(分解)
9-32		CH	H	HCl	黄色結晶 融点: 292-294°C
9-33		CH	H	HCl	無色結晶 融点: 239-240°C

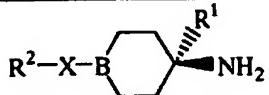
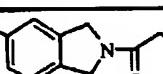
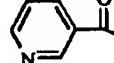
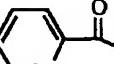
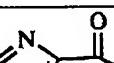
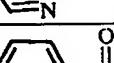
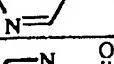
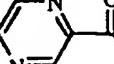
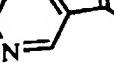
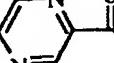
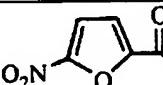
10

20

【0348】

【表31】

表 11 (その1)

参考例番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など	
						
10-1		CH	H	フリー 一体	黄色油状物 MS·APCI(m/z): 319 [M+H]+	
10-2		CH	H	2HCl	無色結晶 融点: 250-253°C	10
10-3		CH	H	2HCl	無色結晶 融点: > 300°C MS·APCI(m/z): 220 [M+H]+	
10-4		CH	H	2HCl	無色結晶 融点: 277-278°C	
10-5		CH	Me	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 235 [M+H]+	20
10-6		CH	Me	フリー 体	無色結晶 融点: 137-140°C	
10-7		CH	Me	フリー 体	無色結晶 融点: 126-128°C	
10-8		CH	Me	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 234 [M+H]+	
10-9		CH	Me	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 234 [M+H]+	30
10-10		CH	Me	フリー 体	無色結晶 融点: 97-99°C	
10-11		CH	CH ₂ OH	2HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 250 [M+H]+	
10-12		CH	CH ₂ OH	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 251 [M+H]+	
10-13		CH	CH ₂ OH	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z): 284 [M+H]+	40

【0349】

【表32】

表 11 (その2)

参考例 番号	R^2-X-	B	R^1	塩	物性値など
10-14		CH	H	フリー 体	無色結晶 融点: 60-62°C
10-15		CH	H	フリー 体	無色結晶 融点: 73-75°C
10-16		CH	H	フリー 体	無色結晶 融点: 82-83°C
10-17		CH	H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 270 [M+H]+
10-18		CH	H	フリー 体	無色結晶 融点: 72-73°C
10-19		CH	H	フリー 体	無色結晶 融点: 91-94°C
10-20		CH	H	フリー 体	無色結晶 融点: 97-99°C

【0350】

【表 33】

10

20

30

40

表12

検体化合物 50%阻害濃度(IC_{50} , nM)**製造例 1-29 3.8****製造例 1-46 4.7****製造例 2-3 4.1**

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 61 K 31/423	A 61 K 31/423	
A 61 K 31/427	A 61 K 31/427	
A 61 K 31/437	A 61 K 31/437	
A 61 K 31/4439	A 61 K 31/4439	
A 61 K 31/454	A 61 K 31/454	
A 61 K 31/4545	A 61 K 31/4545	
A 61 K 31/4709	A 61 K 31/4709	
A 61 K 31/496	A 61 K 31/496	
A 61 K 31/497	A 61 K 31/497	
A 61 K 31/501	A 61 K 31/501	
A 61 K 31/506	A 61 K 31/506	
A 61 K 31/517	A 61 K 31/517	
A 61 K 31/5377	A 61 K 31/5377	
A 61 P 3/00	A 61 P 3/00	
A 61 P 3/04	A 61 P 3/04	
A 61 P 3/06	A 61 P 3/06	
A 61 P 3/10	A 61 P 3/10	
A 61 P 5/48	A 61 P 5/48	
A 61 P 19/02	A 61 P 19/02	
A 61 P 19/10	A 61 P 19/10	
A 61 P 25/00	A 61 P 25/00	
A 61 P 29/00	A 61 P 29/00	101
A 61 P 31/18	A 61 P 31/18	
A 61 P 37/02	A 61 P 37/02	
A 61 P 37/06	A 61 P 37/06	
A 61 P 43/00	A 61 P 43/00	111
C 07 D 207/16	C 07 D 207/16	
// C 07 D 207/404	C 07 D 207/404	
C 07 D 207/416	C 07 D 207/416	
C 07 D 401/12	C 07 D 401/12	
C 07 D 401/14	C 07 D 401/14	
C 07 D 403/12	C 07 D 403/12	
C 07 D 405/12	C 07 D 405/12	
C 07 D 409/14	C 07 D 409/14	
C 07 D 413/12	C 07 D 413/12	
C 07 D 413/14	C 07 D 413/14	
C 07 D 417/12	C 07 D 417/12	
C 07 D 417/14	C 07 D 417/14	
C 07 D 471/04	C 07 D 471/04	104H

(72)発明者 彦田 匠毅

埼玉県志木市柏町2丁目16番19号

(72)発明者 松本 健

埼玉県さいたま市高砂3丁目3番10-1203号

(72)発明者 荒川 健司

埼玉県さいたま市瀬ヶ崎2丁目3番2-211号

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC07 CC12 CC31 CC51 CC52 CC62 CC75

CC92 DD03 DD10 EE01
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL04 PP10
4C069 AA17 AC31 BB34 BC12 BC28 BD09
4C086 AA01 AA02 BC07 BC08 BC21 BC28 BC36 BC41 BC42 BC46
BC48 BC50 BC67 BC69 BC70 BC73 BC82 CB05 GA07 GA08
GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA70 ZA96 ZA97 ZB07
ZB08 ZB15 ZC02 ZC20 ZC33 ZC35 ZC55

【要約の統計】

R² : (1) 置換されてもよい環式基、(2) 置換アミノ基など。

但、Xが-CO-のとき、BはNである。】

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【選択図】 なし